



**FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y  
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA**

**TESIS DOCTORAL**

**ASOCIACIÓN ENTRE MENOR  
SUSCEPTIBILIDAD A LOS  
ANTISÉPTICOS O  
DESINFECTANTES Y  
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN  
BACTERIAS**

**DOCTORANDO: IRENE R. HERRUZO PRIEGO**

**DIRECTORES: RAFAEL HERRUZO CABRERA**

**M<sup>a</sup> JOSÉ VIZCAÍNO ALCAIDE**

**AÑO 2010**

## AGRADECIMIENTOS

A Mayca Fernández Uriarte (Laboratorio), a Juan José de la Cruz (Estadística), a la Dra. M<sup>a</sup> José Vizcano, al Dr. Rafael Herruzo y a todo el Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Madrid, ya que sin su ayuda, no me habría sido posible realizar esta tesis doctoral.

A mi familia por su entrega, paciencia, comprensión y cariño. No podría haber tenido a mejores personas y apoyo a mi lado.

A todos: Gracias.

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>DEFINICIÓN DE DESINFECTANTE.....</b>	<b>6</b>
<b>CARACTERISITICAS DE LOS DESINFECTANTES.....</b>	<b>6</b>
<i>Clasificación por familias: .....</i>	<i>6</i>
<i>Clasificación de los desinfectantes según su poder (a priori) y el material a desinfectar:.....</i>	<i>7</i>
<i>Mecanismo de acción:.....</i>	<i>8</i>
<i>Factores que influyen en la acción de los desinfectantes:.....</i>	<i>11</i>
<i>Objetivos de un buen desinfectante:.....</i>	<i>13</i>
<b>RESISTENCIAS A LOS DESINFECTANTES .....</b>	<b>15</b>
<i>Mecanismos de acción.....</i>	<i>15</i>
<b>MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS .....</b>	<b>17</b>
<i>a)Inhibidores de la síntesis de la pared .....</i>	<i>19</i>
<i>b)Inhibidores de la síntesis de Ac. nucleicos .....</i>	<i>20</i>
<i>c)Inhibidores de la síntesis de proteínas.....</i>	<i>24</i>
<b>RELACIÓN ENTRE RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS Y A DESINFECTANTES .....</b>	<b>25</b>
<b>IMPORTANCIA EN LA CLÍNICA .....</b>	<b>27</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>

<b>OBJETIVOS GENERALES .....</b>	<b>29</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>A)EFECTO BACTERIOSTÁTICO: .....</b>	<b>30</b>
<i>Material: .....</i>	<i>30</i>
<i>Método:.....</i>	<i>31</i>
<i>Lectura dilución: .....</i>	<i>32</i>
<i>Método estadístico: .....</i>	<i>34</i>
<b>B)EFECTO BACTERICIDA.....</b>	<b>35</b>
<b>B.1: MODELO INSTRUMENTAL: ENDODONCIAS .....</b>	<b>35</b>
<i>Material: .....</i>	<i>35</i>
<i>Método: .....</i>	<i>36</i>
<i>Análisis estadístico: .....</i>	<i>37</i>
<b>B.2: MODELO INSTRUMENTAL: ENVEJECIMIENTO DE BACTERIAS.....</b>	<b>38</b>
<i>Material: .....</i>	<i>38</i>
<i>Método:.....</i>	<i>39</i>
<i>Análisis estadístico: .....</i>	<i>40</i>
<b>B.3: MODELO ANTISEPSIA EN PIEL O SIMILAR: DESINFECTANTES CON BASE ALCOHÓLICA.....</b>	<b>41</b>
<i>Material: .....</i>	<i>41</i>

<i>Método:</i> .....	42
<i>Análisis estadístico:</i> .....	42
<b>RESULTADOS</b> .....	43
<b>A)-EFECTO BACTERIOSTÁTICO-</b> .....	43
<i>Análisis univariante</i> .....	43
<i>Análisis bivariante</i> .....	46
<i>Análisis multivariantes: Regresión múltiple</i> .....	85
<b>B)-EFECTO BACTERICIDA-</b> .....	87
<i>B.1: El efecto bactericida sobre modelo instrumental: Endodoncias</i> .....	87
<i>Análisis univariante:</i> .....	87
<i>Análisis bivariante:</i> .....	88
<i>Análisis multivariante:</i> .....	103
<i>B.2: El efecto bactericida sobre modelo instrumental: Envejecimiento</i> ...	108
<i>Análisis bivariante:</i> .....	108
<i>B.3: El efecto bactericida en piel o similar: Desinfectantes con base     alcohólica</i> .....	113
<i>Análisis univariante:</i> .....	113
<i>Análisis bivariante:</i> .....	113
<i>Análisis multivariante:</i> .....	121
<b>DISCUSIÓN</b> .....	124

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>134</b>
<b>A)-EFECTO BACTERIOSTATICO-.....</b>	<b>134</b>
<b>B)-EFECTO BACTERICIDA- .....</b>	<b>135</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>137</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>146</b>

## INTRODUCCIÓN

### DEFINICIÓN DE DESINFECTANTE

Un desinfectante es, según la FDA, una sustancia que depositada sobre un material vivo o inerte, destruye en 10 o 15 minutos todos los gérmenes patógenos, alterando lo menos posible el sustrato donde residen y abarcando esta destrucción a todas las formas vegetativas, hongos y virus (excepto VHB: “que no tiene por que demostrarse que es eliminado”).

Pero actualmente, la tendencia es denominar como desinfectante a productos que tan solo actúan sobre materia inerte, ya que llamaríamos “germicida” al que actúa in vivo y sobre materia inerte, y “antiséptico” al que tan solo lo hace in vivo. Sin embargo, en la práctica, los desinfectantes pueden actuar sobre ambos dependiendo de su concentración.<sup>1,2</sup>

### CARACTERISITICAS DE LOS DESINFECTANTES

Los desinfectantes se pueden clasificar en familias según su mecanismo de acción frente a los agentes patógenos a los que destruyen, o por su poder desinfectante y el material a desinfectar.

#### ***Clasificación por familias:***<sup>1</sup>

Reductores: engloba desinfectantes aldehídos como el Glutaraldehído, OPA, Ácido succínico..

Oxidantes: son compuestos halogenados como los clorados o yodados, o el Agua oxigenada, ácido peracético, 2-butannona, etc.

Alcoholes como el etílico, isopropílico..

Fenoles y derivados como el Clorofenol o el Bifenol.

Tensoactivos, por ejemplo los Amonios cuaternarios, tensoactivos aniónicos, anfóteros, etc.

Derivados minerales y organominerales como los derivados de la plata,

Cerio etc.

Biguanidas como la Clorhexidina o las Biguanidas poliméricas.

Otros: Protamina, N-duopropenida...

### ***Clasificación de los desinfectantes según su poder (a priori) y el material a desinfectar:***

La clasificación <sup>1,3</sup> es la siguiente:

-De alto nivel: Se utilizan sobre materiales que están en contacto con mucosas íntegras estériles o con gérmenes, y que son esporicidas, llegando a esterilizar si se les dejase el tiempo suficiente, aunque en su práctica habitual, tan sólo abarquen a Micobacterias, hongos, bacterias Gram positivas y negativas, virus y un gran porcentaje de esporas.

-De medio nivel: Se utilizan sobre materiales que se aplicarán sobre piel íntegra, inactivando a bacterias, hongos y virus, no destruyendo a todas las Micobacterias ni a todos los virus sin envuelta lipídica. Son los llamados “tuberculicidas”.

-De bajo nivel: Se utilizan para materiales que no entrarán en contacto con el ser humano y deben inactivar las formas vegetativas de bacterias, hongos y los virus con envuelta lipídica.



A pesar de esta clasificación, debemos tener en cuenta que un desinfectante de alto nivel, actuará como uno de bajo nivel si no se aplica adecuadamente.

### ***Mecanismo de acción:***

En líneas generales, los desinfectantes pueden actuar sobre la pared celular (como el Glutaraldehído), la membrana celular (los tensoactivos), alterando su captación de nutrientes o acciones enzimáticas (los oxidantes), o interaccionando con las proteínas y ácidos nucleicos (los oxidantes, aldehídos o fenoles), etc.

Estos efectos se llevan a cabo sobre las bacterias y virus. Sobre las levaduras, actúan frente a la porosidad de la pared, y sobre los parásitos hallaremos diferente sensibilidad según el estado del ciclo en el que se encuentren.

Podemos apreciar estos diferentes mecanismos de acción nombrados anteriormente, dependiendo de la familia de desinfectantes implicada:

### **Reductores: aldehídos (Glutaraldehído, OPA, ácido succínico..)**

El OPA y el Glutaraldehído actúan sobre la pared celular aglutinando microorganismos, sobre la membrana, inhibiendo el transporte de nutrientes y las deshidrogenasas, y sobre proteínas, ácidos nucleicos y enzimas, desnaturalizándolas o inhibiendo su síntesis, gracias a sus grupos alquiles, hidroxilo, carboxilo y sulfidril que interaccionan con los grupos amino de los microorganismos <sup>1, 4-8, 9</sup>.

Además, OPA parece matar esporas bloqueando su germinación, <sup>10, 9</sup> Y Glutaraldehído es esporicida al 2% y en concentraciones menores de 0,1% es virucida. <sup>9</sup>

### Oxidantes: Halogenados (clorados, yodos...), Agua oxigenada..

La inactivación por el cloro, ácido peracético, yodo, etc, puede ser resultado de un número de factores: oxidación de enzimas sulfidrilos y aminoácidos; cloración de aminoácidos; pérdida de contenido intracelular; respuesta disminuida de sustancias nutritivas; inhibición de síntesis de proteína; respuesta de oxígeno disminuida; oxidación de componentes respiratorios; disminución de la producción de adenosín trifosfato; roturas en el ADN; y síntesis pobre de ADN <sup>11-15</sup>.

El mecanismo real microbicida del cloro podría implicar una combinación de estos factores o el efecto del cloro sobre sitios críticos <sup>12</sup>. El yodo es un gran bactericida (mejor que el cloro), tuberculocida, virucida y esporicida. Se conoce poco sobre su actividad antiviral. Tan solo que los virus sin envuelta lipídica son menos sensibles que los que la tienen. Se presupone que ataca a la superficie proteica de la envuelta de los virus y eso desestabiliza la membrana, o que desestabilizan la membrana de ácidos grasos al reaccionar con las uniones de carbono insaturados <sup>9</sup>

### Alcoholes

La explicación más factible de la acción antimicrobiana del alcohol es la desnaturalización de proteínas. Esta desnaturalización de proteínas se demostró estudiando la destrucción de las deshidrogenasas de Escherichia coli al mezclarlas con alcohol <sup>16</sup>

La acción bacteriostática de los alcoholes fue verificada cuando se probó su poder de inhibición de la producción de metabolitos esenciales para la división celular.

Sin embargo, el alcohol etílico absoluto es menos bactericida que las mezclas de alcohol y agua porque las proteínas son desnaturalizadas más rápidamente en presencia de agua <sup>17, 18</sup>.

### Fenoles y derivados (clorofenol, bifenol..)

En altas concentraciones, el fenol penetra y rompe la membrana celular, destruyéndola mediante precipitación de las proteínas de la célula. A concentraciones bajas de fenol (0,032%) y derivados del fenol, de peso molecular más alto, causan la muerte de la bacteria por inactivación de los sistemas enzimáticos y la pérdida de iones potasio, esenciales para la pared celular.<sup>19</sup> A altas concentraciones coagula el citoplasma, creando daños irreparables en las células.<sup>9</sup>

El Triclosan, actúa sobre la membrana citoplasmática de las bacterias, inhibiendo el transporte de los nutrientes, lo que provoca la muerte celular. Tiene un mayor efecto bactericida frente a GRAM positivas que frente a GRAM negativas.<sup>9</sup>

### Tensoactivos (amonios cuaternarios, cloruro de benzalconio...)

La acción bactericida de los amonios cuaternarios ha sido atribuida a la inactivación de enzimas que producen ATP, cambios en la osmolaridad, el movimiento de los flagelos, fugas de iones potasio, desnaturalización de proteínas esenciales para la célula, y la desorganización y ruptura de la membrana celular<sup>20-</sup>  
<sup>22</sup>. Induciendo la lisis celular al cambiar la membrana.

Los Amonios inhiben el crecimiento de las esporas pero no los procesos de germinación. No son mycobactericidas ni micobacteriostáticos. Tampoco tiene efecto sobre virus sin envuelta lipídica.

### Derivados minerales y organominerales (derivados de la plata..)

Estos compuestos desnaturalizan grupos tioles de las proteínas y enzimas celulares.

### Biguanidas (Clorhexidina, biguanidas poliméricas..)

Desinfectantes como la Clorhexidina alteran la permeabilidad osmótica de la membrana, inhiben las enzimas celulares y hacen precipitar las proteínas y los ácidos nucleicos, destruyendo así las células. Además, tiene un efecto residual y acumulativo que le aporta más efectividad.

La Clorhexidina inactiva la esporulación de las bacterias, pero no las mata. Es bactericida en general, mycobacteriostático y posee actividad antiviral tan solo con virus con envuelta lipídica.<sup>9</sup>

### Otros: Protamina...

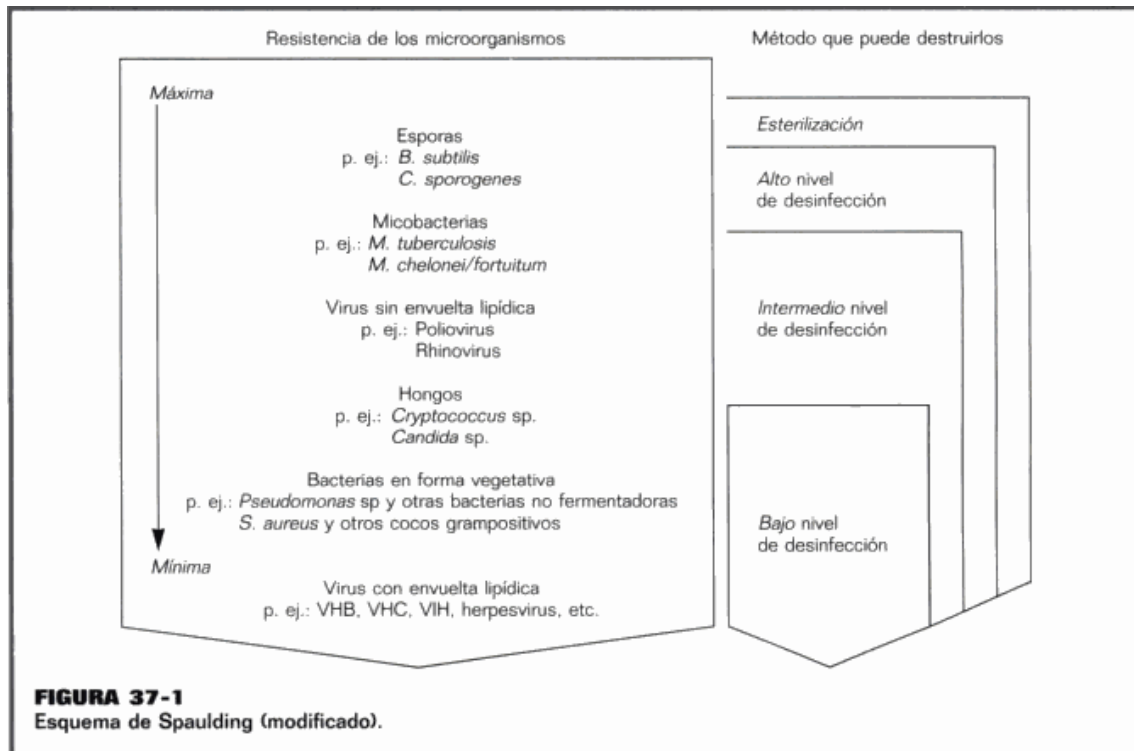
La protamina es un péptido del núcleo del espermatozoide del salmón que destruye la membrana celular e inhibe el consumo de oxígeno.<sup>1</sup>

El efecto de estos mecanismos de acción de los desinfectantes pueden verse influidos por varios factores que alterarían su poder desinfectante, e incluso podrían llegar a anularlos.

### ***Factores que influyen en la acción de los desinfectantes:*** <sup>1, 9,23</sup>

-La naturaleza de los microorganismos: por orden de mayor a menor resistencia encontramos los priones, oocistos de coccidios, esporas, micobacterias, quistes de protozoos, virus sin envuelta lipídica, trofozoitos, bacterias GRAM negativas, hongos, bacterias GRAM positivas y virus con envuelta lipídica. Esto se representa en la siguiente figura, que es el esquema de Spaulding.

Figura 1.



1

-El número de microorganismos: si hallamos una carga microbiana alta, será necesario más cantidad de desinfectante o más tiempo de actuación del mismo para conseguir el efecto deseado. Por esta razón, es importante limpiar antes de desinfectar, ya que de esta forma, reduciremos dicha carga e incluso evitaremos que la materia orgánica inactive el desinfectante.

-El tiempo de actuación: el efecto de desinfectante cursa como una curva exponencial decreciente del número de microorganismos respecto del tiempo, teniendo una gran destrucción de microorganismos al principio, y decreciendo esta mortalidad paulatinamente, pudiendo quedar microorganismos supervivientes si no se espera el tiempo suficiente para cada desinfectante.

-La concentración del producto: una concentración alta del desinfectante incluye una mayor cantidad de moléculas activas de producto y una mayor capacidad de destrucción de los microorganismos en menor tiempo, pero hay que tener en cuenta la toxicidad y el precio del desinfectante.

-La materia orgánica: interfiere en la eficacia del desinfectante al proporcionar una película envolvente al microorganismo implicado, reduciendo así el contacto de las moléculas activas del producto y el agente causal.

-La presencia de otras sustancias: los jabones y detergentes pueden reaccionar con el desinfectante neutralizándolo si tienen cargas o pH diferentes. Las aguas duras inactivan ligeramente los fenoles e hipocloritos y totalmente los amonios cuaternarios. Las sustancias y productos sintéticos como el corcho, la celulosa o la goma, inactivan la Clorhexidina; y los plásticos y poliuretano, los fenoles o los amonios cuaternarios.

-La superficie de actuación: las superficies porosas y rugosas reducen el contacto de los microorganismos con el desinfectante y disminuyen su eficacia porque favorecen los nichos ecológicos.

-La temperatura: de 10 a 20 grados centígrados se duplica el efecto del desinfectante, por ello es bueno dejarlos a temperatura ambiente o utilizar agua templada (30-35 °C) para las mezclas, pero valorando a su vez la evaporación del desinfectante y su posible toxicidad ambiental.

### ***Objetivos de un buen desinfectante:***

Para considerar que un desinfectante es totalmente completo, se buscará que: tenga un alto poder germicida, se pueda diluir mucho, tenga un amplio espectro de actuación, sea estable en un periodo de 3 a 6 meses, tenga una concentración homogénea en todos los niveles de una solución, su tensión

superficial sea baja para poder penetrar bien, se solubilice en agua para poder hacer lavados de piel y heridas, se pueda compatibilizar con otros productos químicos como el jabón, no sea tóxico, corrosivo ni sensibilizante, al igual que inodoro o agradable al olfato (a no ser que sea peligroso o tóxico, en cuyo caso deberá serlo para poder detectarlo con prontitud), no tiña ni descolore y tenga un coste moderado.

Ningún desinfectante reúne todas estas condiciones a la vez, pero deberemos elegir uno que al menos se acerque en cuanto a eficacia, inocuidad y bajo coste. Si jerarquizamos estas características según su importancia hallaríamos la siguiente pirámide, siendo la base lo más importante, y de cumplirlo, podríamos aspirar a reunir las características del peldaño inmediatamente superior:

Figura 2.



## RESISTENCIAS A LOS DESINFECTANTES

Russell y Rutala, al igual que Wullt,<sup>24,3,25,26</sup> explican que cuando hablamos de las resistencias a los desinfectantes, estamos hablando en realidad de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), ya que se trata de una ausencia de la susceptibilidad a una concentración determinada en 24 horas del compuesto, mientras que las cantidades de solución que se utilizan para realizar una desinfección son grandes y el tiempo corto. Así pues, cuando utilizamos la palabra “resistencia” estamos tratando de explicar una mayor tolerancia o una disminución de la susceptibilidad de un microorganismo a la concentración de un desinfectante, a la cual sus homónimos son susceptibles.<sup>26</sup>

Esta CMI es de menor importancia cuando hablamos de antisépticos o desinfectantes con los que buscamos un efecto letal en tiempos cortos (efecto bactericida).

### ***Mecanismos de acción***

En 1998, Russell<sup>27</sup> al igual que Sheldon. Jr.<sup>2</sup> en 2005, detallaron que el mecanismo de resistencia de las bacterias a los biocidas puede ser intrínseca (como es el caso de las esporas, micobacterias, o las bacterias GRAM negativas), o adquirida mediante plásmidos o transposones, o por mutaciones genéticas.<sup>28</sup>

Estas resistencias están relacionadas con: una impermeabilidad celular, la corteza de las esporas, la capa de arabigolactano, la concentración de iones Mg de la membrana que producen los lipopolisacáridos<sup>9</sup> y las uniones de éstos, y otros componentes de la pared celular de las bacterias y membrana de las bacterias GRAM negativas; ya que limitan la entrada y unión del compuesto activo dentro de la célula.<sup>27</sup> Sheldon en 2005 realiza observaciones fenotípicas encontrando cambios en la membrana externa de las bacterias y relaciona este cambio con la resistencia a los ingredientes activos encontrados en los productos antisépticos.<sup>29</sup>



Un ejemplo de resistencia intrínseca es la detallada por Venkitanarayanan<sup>30</sup>, que explica que hay dos familias génicas involucradas en esta protección ante los amonios cuaternarios, que son *quac CD* y *quac AB* encontrada en los estafilococos. La proteína específica traducida por estos genes, asocia el citoplasma y la membrana con una proteína envolvente que reduce la acumulación intracelular de tóxicos como los amonios cuaternarios, protegiendo de este modo a la célula bacteriana.

Según Rutala<sup>24</sup>, cada familia de bacterias tiene unas características y resistencias intrínsecas determinadas. Así, las micobacterias son menos sensibles a los desinfectantes que otras bacterias no esporuladas, *P. aeruginosa* tolera altos niveles de compuestos de amonio cuaternario, y al igual que los *Proteus*, es resistente a la Clorhexidina. Esto es atribuido a su baja permeabilidad celular, ya que tienen un alto contenido de lípidos complejos en la superficie de la pared y enlaces covalentes.<sup>31</sup>

Del mismo modo sucede con las esporas, no todos los tipos son igual de susceptibles a los biocidas. Rutala<sup>32</sup> confirmó que *Clostridium sporogenes*, por ejemplo, es más resistente a productos basados en Glutaraldehído que *B. subtilis*. En cambio, las esporas de *C. difficile* obtenidas de un aislado, demuestran ser más susceptibles a estos tipos de producto que las esporas de los test oficiales.

En la misma línea, Russell<sup>33</sup> demostró que: las esporas de *Bacillus subtilis* son menos susceptibles a los biocidas que las de *Clostridium difficile*. *Mycobacterium chelonae* es muy resistente al Glutaraldehído, siendo *M. avium intracellulare* menos sensible que *M. tuberculosis*. Y bacterias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia* spp, o *Proteus* spp, son difíciles de inactivar. Los enterococos son menos sensibles que los estafilococos a los biocidas y más resistentes a los antibióticos (*Staphylococcus aureus* muestra un nivel bajo de resistencia a los biocidas).

La resistencia adquirida la podemos encontrar en los estudios de Taormina, Hughes , Dyas, Wullt, Block <sup>34-39</sup> que hablan de plásmidos de *Serratia marcescens* transferidos a *E. coli* y que le confieren una menor susceptibilidad a los amonios cuaternarios (y también tolerancia al mercurio y la plata).

O las detalladas por Rossouw <sup>33</sup>, que habla de la menor susceptibilidad de *E. coli* a los amonios cuaternarios gracias al plásmido R124 que altera la proteína OmpF de su pared; o el plásmido TOM de *B. cepacia*, que reduce la eficacia del formaldehído; o ciertos genes adquiridos por *S. aureus* que otorgan una menor susceptibilidad a la povidona yodada, clorhexidina, amonios cuaternarios y diamidinas.

Los hongos no parecen presentar resistencia a los desinfectantes de tipo adquirida o por adaptación, al contrario los virus, la consiguen gracias a la agregación: así los poliovirus pueden ser menos susceptibles al formaldehído.

Los priones son susceptibles a muy pocos desinfectantes, o incluso a la esterilización convencional por sí sola. Necesitan la combinación de un tratamiento químico (sosa o hipoclorito) y un autoclavado, o algunos fenoles más tiocinato de guanidina para poder ser eliminados.<sup>1</sup>

## MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Las bacterias pueden desarrollar resistencias al mecanismo de acción de los antibióticos al igual que ocurría con los desinfectantes. Es por ello, por lo que en este trabajo, procuraremos hallar semejanzas entre dichos mecanismos de resistencia, pudiendo adelantarnos a estos comportamientos bacterianos y lograr el efecto bactericida o bacteriostático deseado, si como suele suceder, en la clínica, se conoce o se supone el antibiograma del microorganismo a desinfectar.

La resistencia a los antibióticos es una expresión natural de la evolución y genética bacteriana, aunque hay ciertos factores que también contribuyen al

aumento de la expresión y diseminación de esta característica inherente: el incremento en el uso de antibióticos y la respectiva presión selectiva que ejercen.<sup>28</sup>

Por ejemplo: *Staphylococcus aureus* en 1946, presentaban sensibilidad a la penicilina la mayor parte de sus cepas, mientras que en la actualidad casi todas las cepas hospitalarias son resistentes a bencilpenicilina, y algunas a meticilina y gentamicina.<sup>40</sup>

A continuación, detallo los tres mecanismos de acción y los antibióticos que utilizaremos en este trabajo:

#### Antimicrobianos <sup>41</sup>

##### a) Inhibidores de la síntesis de la pared

- Penicilinas TAZOBACTAN
- Cefalosporinas: CEFALOTINA Y CEFTACIDIMA
- Monobactamas: AZTREONAM
- Carbapenemes: IMIPENEM
- Peptídicos: TEICOPLANINA
- Otros: FOSFOMICINA

##### b) Inhibidores de la síntesis de Ac. nucleicos

- Quinolonas LEVOFLOXACINA
- Sulfonamidas SULFAMTOXAZOL TRIMETOPRIM

##### c) Inhibidores de la síntesis de proteínas

- Aminoglucósidos TOBRAMICINA, GENTAMICINA Y AMIKACINA

### ***a) Inhibidores de la síntesis de la pared***

#### **BETA-LACTÁMICOS :**

El mecanismo de acción que utilizan los fármacos beta-lactámicos, consiste en inhibir las etapas finales de síntesis del peptidoglucano (mureína) mediante la transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína. Para lograr su efecto deben llegar a la membrana de la bacteria, acceder a los puntos de acción e interaccionar con los sitios específicos de unión.

Las resistencias que desarrollan las bacterias bloquean la entrada del antibiótico mediante la impermeabilidad (bloqueo de las porinas), modificando las PLPs que disminuyen la afinidad del antibiótico por estas proteínas o produciendo beta-lactamasas que hidrolizan los anillos beta-lactámicos de los antibióticos.<sup>42</sup>

Ejemplos: IMIPENEM, CEFALOTINA, CEFTAZIDIMA, TAZOBACTAN, AZTREONAM y TEICOPLANINA.

#### **FOSFONATOS :**

Penetran en la célula a través de permeasas que habitualmente transportan L-alfa-glicerofosfato o D-glucosa 6 fosfato. Inhiben el primer estadio de la síntesis de peptidoglucano de la pared bacteriana, al competir por analogía estructural con el PEP. No interfieren en reacciones que requieren PEP en células animales. Ejercen su acción frente a bacterias que se encuentran en fase de crecimiento, pero no frente a las que están en fase de reposo.

Ejemplo: FOSFOMICINA

## ***b) Inhibidores de la síntesis de Ac. nucleicos***

### QUINOLONAS:

No se conoce a fondo el mecanismo de acción por el cual las quinolonas destruyen las bacterias rápidamente en el lugar donde éstas bloquean la acción del ácido nalidixico.<sup>43</sup> De modo general se acepta que la acción bactericida de las quinolonas puede lograrse por:

- Penetración del compuesto en el citoplasma celular.
- Inhibición de la girasa del DNA bacteriano.
- Inhibición en la síntesis de replicación del DNA.
- Inducción de una reacción de alarma y efectos deletéreos sobre la estructura celular y bioquímica de la bacteria.

El primer requisito para que un antibiótico pueda ejercer su acción bactericida, es la penetración de éste en el citoplasma bacteriano, bien sea por difusión pasiva o transporte activo.<sup>44</sup>

Las bacterias siempre suponen un gran problema topológico por contener un cromosoma que se compone de un DNA de doble filamento de 1 300  $\mu\text{m}$  de longitud (la bacteria promedio sólo mide 2  $\mu\text{m}$  de longitud). Estos filamentos se enrollan formando agiros o dominios. Cada uno de estos dominios está ligado a un centro de DNA y el tamaño de cada uno se ve reducido por estar amarrado fuertemente desde el comienzo del supergiro que se produce en contra de la dirección normal del estado helicoidal del DNA.<sup>45</sup>

La girasa del DNA es una fosfoisomerasa II con cuatro subunidades.<sup>46</sup> Las quinolonas se ligan específicamente a las subunidades A de la girasa y excepcionalmente a la B y cuando esto ocurre quedan sin sellar 2 roturas en el DNA. Es conocido que cuando el DNA contiene interrupciones, éstas pueden actuar

como señales conductoras del proceso de exonucleosis.<sup>45,47</sup> Una vez que las quinolonas se fijan a la girasa, pueden ampliarse las mencionadas roturas que se convierten en brechas permanentes de doble filamento, se produce de esta manera, una inhibición en la síntesis de replicación del DNA bacteriano.<sup>44</sup>

Los mecanismos de resistencia que utilizan los microorganismos son los siguientes:

-La alteración a nivel de la girasa del DNA (A ó B).<sup>46,48</sup> La alteración de la girasa del DNA hace que aumenten las concentraciones inhibitorias mínimas de bacterias, pero tales incrementos por lo común llegan a niveles de 1 µg/mL, nivel que puede obtenerse en la sangre con ciprofloxacina y ofloxacina, y es mucho menor que las concentraciones de todos los nuevos agentes en orina.<sup>49</sup>

-La disminución de la permeabilidad de la membrana celular por reducción en las porinas de dicha membrana, lo que trae por consecuencia una baja penetración intracelular del antibiótico y un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI).<sup>50-52</sup>

-En rarísimas ocasiones las quinolonas se ven afectadas por una resistencia mediada por plásmidos.<sup>49,51</sup>

En términos generales, es muy rara la resistencia monofásica a la ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina y ofloxacina y aparece en  $10^9$  -  $10^{10}$  bacterias.<sup>51</sup>

En el laboratorio es posible producir bacterias altamente resistentes por subcultivos seriados de ellas en presencia de concentraciones crecientes de cualquiera de las fluoroquinolonas.<sup>49,51</sup> En la clínica, las cepas resistentes se han observado en varios tipos de sepsis, sobre todo del tracto respiratorio.<sup>52,53</sup> El cuadro que encontramos a continuación agrupa las bacterias que con mayor frecuencia han desarrollado resistencia.

### **Resistencias a las quinolonas: bacterias frecuentes**

#### MÁS FRECUENTES

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus* (meticillín-resistente)

*Staphylococcus epidermidis*

#### OTROS

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae* (multirresistente)

*Neisseria gonorrhoeae*

*Helicobacter pylori*

*Campylobacter jejuni*

*Corynebacterium jeikeium*

*Serratia marcescens*

*Enterobacter cloacae*

*Mycobacterium tuberculosis*

*Brucella melitensis*.

Ejemplo: LEVOFLOXACINA

#### SULFONAMIDAS:

Las sulfonamidas son antagonistas del PABA (ácido para amino benzoico) e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Este, a su vez, actúa en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico.

El efecto sinérgico de las sulfonamidas asociadas a trimetoprim se debe a la inhibición secuencial de esta vía metabólica.

Los microorganismos desarrollan resistencia por mecanismos que pueden ser de naturaleza cromosómica o por plásmidos.

- Cromosómica: A través de mutaciones que producen un cambio en las enzimas de lo que resulta una disminución de afinidad por las sulfas, o aumentando la producción de PABA lo que neutraliza la competencia de las sulfas.

- Por plásmidos: Está asociada a cambios en la afinidad del grupo p-aminobenceno sulfonamida por la enzima dihidropteroato sintetasa alterada, sobre la que actúa como falso sustrato y que es 1.000 veces menos sensible al fármaco. La presencia en el medio de una alta concentración de PABA, o la presencia de purinas y timidina también disminuye la capacidad antibacteriana.<sup>55</sup>

Ejemplo: SULFAMETOXAZOL TRIMETOPRIM



### ***c) Inhibidores de la síntesis de proteínas***

#### **AMINOGLUCÓSIDOS:**

Los aminoglucósidos penetran en el interior de la bacteria por medio del transporte activo pasando al citoplasma y posteriormente al ribosoma. Inhibiendo entonces la síntesis de proteínas y, se discute si altera la membrana citoplasmática, el metabolismo o la respiración celular.<sup>55</sup>

Las bacterias Gram positivas y Gram negativas por su parte, tienen tres mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos: la producción de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos (AgMES) que inactivan estos antibióticos, la presencia de una barrera de absorción, y la modificación del punto diana (la proteína receptora de la subunidad 30S del ribosoma)<sup>56,57</sup>. Las micobacterias utilizan la producción de AgMES.<sup>58</sup>

La producción de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos (AgMES) es el mecanismo de resistencia más comúnmente utilizado por las bacterias frente a esta familia de antibióticos. Las Acetiltransferasas N-O-Fosfotransferasas y O-Nucleotidiltransferasas (adeniltransferasas) puede alterar la molécula de aminoglucósido mediante la adición de grupos químicos en diferentes posiciones, lo que impide la unión de los aminoglucósidos al ribosoma. La mayoría de los genes que codifican AgMES se encuentran en los elementos móviles, como los plásmidos o transposones, y confieren un alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos. Mick halla relación entre el cromosoma *AAC (2')-Id* gen de *Mycobacterium smegmatis* (que codifica AAC (2')-I dando una enzima que acetila los grupos amino 2' de la gentamicina, tobramicina y netilmicina y otros aminoglucósidos) a nivel transcripcional que muestra una correlación entre el promotor y la resistencia a los aminoglucósidos.<sup>58,59</sup>

Ejemplos: TOBRAMICINA, GENTAMICINA y AMIKACINA

## RELACIÓN ENTRE RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS Y A DESINFECTANTES

En las bacterias podemos encontrar relaciones entre: menor susceptibilidad a un desinfectante unido a una resistencia a un antibiótico, o una menor susceptibilidad a varios desinfectantes.

Russell<sup>3</sup> explicó la relación entre la menor susceptibilidad a varios desinfectantes estudiando las micobacterias, en las cuales, la resistencia al Glutaraldehído reduce la sensibilidad frente al Formaldehído.

La relación entre resistencia a un antibiótico y la menor susceptibilidad a un desinfectante la explicaron los resultados de Barbee<sup>60</sup> cuando hablaban de la resistencia a Gentamicina y una reducción de la susceptibilidad a la Propamidina, Amonios cuaternarios y Bromuro de etidio. O los resultados de Fayer<sup>61</sup> y Cookson<sup>62</sup> sobre las variedades de *S. aureus* resistente y sensible a la Meticilina, que demostraban diferencias ante la susceptibilidad a los Amonios cuaternarios, que en el caso del MRSA era menor que el del MSSA. Siendo ambos, sin embargo, igualmente sensibles frente a los Fenoles y Clorhexidina.

Tabla 1.

Mecanismos de resistencia bacteriana a biocidas	
Mecanismos de resistencia	Ejemplos
<b><i>Intrínsecos</i></b>	
Impermeabilidad	Bacterias Gram-: Triclosán, solventes
Bombas de eflujo	Bacterias Gram-: multirresistentes: algunos biocidas
Inactivación	Triclosán, clorhexidina
<b><i>Adquiridos</i></b>	
Inactivación/modificación	Formaldehído
Sitio blanco insensible	Triclosán
Disminución en acumulación (mediado por plásmido y eflujo)	Biocidas
Sobre-producción del sitio blanco	Triclosán

Tabla 2.

Resumen de mecanismos de acción antibacteriana de antisépticos y desinfectantes <sup>2</sup>		
Sitio blanco	Antiséptico o desinfectante	Mecanismo de acción
Envoltura celular (pared celular, membrana externa)	Glutaraldehído EDTA, otros permeabilizantes	Unión cruzada a proteínas Bacteria gramnegativa: remoción de Mg <sup>++</sup> , liberación de algunos LPS
Membrana interna citoplasmática	CAC	Daño generalizado de la membrana que comprometen fosfolípidos de las dos membranas.
	Clorhexidina	Las bajas concentraciones afectan la integridad de la membrana, las altas concentraciones causan congelamiento del citoplasma.
	Diaminas	Inducción a la pérdida de aminoácidos.
	PHMB (mezcla heterodispersa de bioguanidas de polihexametileno) , alexidina	Fase de separación y formación de dominios de lípidos de membrana.
	Fenoles	Pérdida, desacople.
Unión cruzada a macromoléculas	Formaldehído Glutaraldehído	Unión cruzada de proteínas, ARN y ADN. Unión cruzada de proteínas de la envoltura celular y en otros sitios celulares.
Intercalación con el ADN	Acridinas	Intercalación de una molécula de acridina entre dos capas de pares de bases en el ADN.
Interacción con grupos tiol	Compuestos con plata	Enzimas que se unen a membrana interacción con grupos tiol
Efectos en el ADN	Halógenos Peróxido de hidrógeno, iones de plata	Inhibición de la síntesis del ADN Ruptura de la hebra de ADN
	Halógenos	Oxidación de los grupos tioles a disulfitos, sulfóxidos o disulfóxidos
Agentes oxidantes	Peroxígenos	Peróxido de hidrógeno: Actividad debida a la formación de radicales libres OH <sup>•</sup> , que oxida a los grupos tioles en enzimas y proteínas; ácido paracético: Inhibición de los grupos tioles en proteínas y enzimas.

28

En un trabajo anterior <sup>63</sup> comprobábamos que uno de los desinfectantes más utilizados en desinfección de alto nivel <sup>64,65</sup> , el orto-ptalaldehído (OPA), al enfrentarlo con *P aeruginosa* recién aisladas de enfermos, producía menor efecto bactericida que sobre las cepas de referencia (ATCC). Pero también demostramos que una muestra de esas *P aeruginosa*, cuando se dejaban envejecer en el laboratorio, incrementaban su susceptibilidad al desinfectante.

## IMPORTANCIA EN LA CLÍNICA

La importancia en la clínica es discutible, ya que hay estudios en los que se han encontrado tanto patógenos resistentes a antibióticos <sup>66</sup> como sensibles a ellos y a los desinfectantes. <sup>67</sup>

Además, debemos tener en cuenta que las CMI de los desinfectantes se calculan en 24 horas de exposición (al igual que los antibiogramas), mientras que en la práctica, estos productos deben actuar en pocos minutos <sup>68</sup>

Se ha demostrado que es posible que los agentes patógenos desarrollen una mayor tolerancia a los desinfectantes a los que son expuestos. Sin embargo, esto no es de gran importancia en la clínica ya que estos niveles de tolerancia son bajos y los desinfectantes se utilizan en altas concentraciones. <sup>32, 66, 69, 70, 71</sup> Estudiando el Triclosan descubrieron que a bajas concentraciones, sí que se daban casos de resistencias a este producto, pero en la práctica habitual, cuando se utiliza como antimicrobiano, este compuesto se usa a mayores concentraciones. <sup>72, 73, 2</sup> Por lo que Maillard considera que la falta de pruebas de resistencia bacteriana en la práctica y la incapacidad para relacionar la resistencia bacteriana que salen de experimentos in vitro con las situaciones prácticas es un gran inconveniente cuando se trata de determinar si la resistencia bacteriana emergente en las instalaciones de salud es motivo de verdadera preocupación. <sup>74</sup>

Otros autores, consideran que el uso de desinfectantes o antisépticos sí que facilitan el desarrollo de las resistencias a antibióticos. <sup>66, 75, 76</sup> Pero esto no demuestra que el uso de antisépticos/desinfectantes seleccione organismos resistentes a antibióticos en la naturaleza o mutantes que sobreviven en la naturaleza. <sup>77</sup>

Además hay diferencias fundamentales entre la acción de antibióticos y desinfectantes. Los antibióticos son selectivamente tóxicos y generalmente tienen un único punto de acción en la bacteria inhibiendo un proceso biosintético

especifico. Los desinfectantes no son específicos porque tienen un efecto múltiple de toxicidad o tiene varios puntos de actuación en la célula y un amplio espectro.

33, 32, 9

Por todo esto, es recomendable alternar el uso de los desinfectantes para prevenir el desarrollo de las resistencias microbianas. Con un uso adecuado del desinfectante, no se ha comprobado que haya habido una selección o desarrollo de microorganismos no susceptibles al producto. <sup>9, 74, 78, 79, 80</sup>

En el apartado anterior, hice referencia a un trabajo anteriormente escrito sobre la diferencia en la sensibilidad de cepas de *P aeruginosa* recién aisladas, ATCC y envejecidas frente a OPA <sup>63</sup> pero, ¿ocurre también con otros productos que tienen diferentes mecanismos de acción y con otros microorganismos diferentes de *P aeruginosa*? ¿se asocia este fenómeno a modificaciones en la resistencia a los antibióticos? ¿o no y esto reforzaría la idea de que ambas resistencias se deben a mecanismos completamente diferentes? Intentaremos resolver estas dudas en este estudio.

Elizabeth A. Syverson <sup>81</sup> considera que la preocupación real es que los biocidas puedan dejar de funcionar por completo. Y recalca la sugerencia de la FDA (Food and Drug Administration) que invita a los investigadores a supervisar los biocidas en el futuro, de modo que si se produce una fuerte resistencia, se puedan tomar de inmediato las decisiones sobre si esta sustancia es más un riesgo que un beneficio.

## OBJETIVOS

### OBJETIVOS GENERALES

Con este trabajo pretendemos valorar la asociación entre resistencia antibiótica y menor susceptibilidad a los desinfectantes, de tal forma que al ver el antibiograma de un microorganismo se pueda indicar un incremento del tiempo o un cambio en el producto usado en la desinfección.

A priori aceptamos la idea de existencia de dicha asociación. Cuando encontremos esto, diremos que los hechos “coinciden con nuestra teoría”.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Éstos serán:

- Valorar la asociación entre la dilución de los diferentes antisépticos o desinfectantes y resistencia antibiótica en un gran número de microorganismos recién aislados de enfermos de UVI (que suelen tener resistencia a uno o mas antibioticos) tanto desde un punto de vista bi como multivariante.
- Comprobar si existe asociación entre menor efecto bactericida y resistencia antibiótica según métodos bi o multivariantes, estudiando un gran numero de microorganismos recién aislados de enfermos de UVI.
- Estudiar si el efecto bactericida y la resistencia antibiótica se modifican con el envejecimiento de las bacterias en el laboratorio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### A) EFECTO BACTERIOSTÁTICO:

Dado que la mayor parte de las publicaciones que relacionan la resistencia antibiótica con la de algún desinfectante en ciertos microorganismos, se basan en el efecto bacteriostático de ambos tipos de antimicrobianos, se determina la CMI a los desinfectantes o antisépticos, en relación al antibiograma de numerosas bacterias. Nosotros realizaremos diluciones de los desinfectantes y antisépticos que podrán ser transformadas en CMI a partir de una tabla que aportamos como Tabla 3.

#### **Material:**

1) Desinfectantes: Glutaraldehído 2% de Panreac, Orthophthalaldehído (OPA) 0,55% de Jonhson&Jonhson, Clorhexidina 5% de Guinama, Barquat (BQ)(alkil-dimetil-cloruro de benzalconio)70% de Masterlabor, Agua oxigenada 0,5% de Panreac, Povidona yodada al 10% de Viatris, Sterilium (solución alcohólica con mecetronio) de Bode Chemie Hamburg , SAM (solución alcohólica con Clorhexidina) de INIBSA.

2) 159 microorganismos recién obtenidos de enfermos de UVI del Hospital La Paz, a los que se realiza aislamiento y antibiograma en el laboratorio de Medicina Preventiva de dicho hospital: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Citrobacter freundii*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* y *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y otras bacterias no fermentadoras (BNF) como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkordelia cepacia*.

3) Placa de microtiter.

4) Placas de Petri con agar Mueller-Hinton.

**Método:** <sup>82</sup>

Para comenzar, haremos un cultivo del germen que nos interesa en un caldo de cultivo Tood-Hewitt durante 24 hr a 37°C. Pasado este tiempo, homogeneizaremos la muestra pasando por el vortex dicho falcon o tubo de cristal durante un minuto. Utilizaremos 0.1 ml de la suspensión para mezclarla con 9,9 ml de agua destilada y verterla a continuación en una placa de agar Mueller-Hinton para dejarla secar en posición invertida durante 30 minutos a 37°C para que el germen tapice el medio.

En una placa de microtiter, utilizamos una fila donde depositamos 100 microlitros de agua destilada en cada pocillo. Acto seguido, verteremos 100 microlitros del desinfectante a probar en el primero de ellos. Con una micropipeta, cogeremos 100 microlitros del primer pocillo y lo mezclaremos con el agua del segundo pocillo y resuspenderemos para homogeneizar la disolución. A continuación, 100 microlitros del segundo pocillo, pasarán al tercero, y así sucesivamente. De esta forma, tendremos las doce disoluciones seriadas del desinfectante que probaremos posteriormente.

Utilizaremos una tapa de una placa de petri como se indica en la figura 3 como patrón para disponer las doce diluciones del desinfectante obtenidas en el paso anterior, hallando las primeras ocho en el sentido de las agujas del reloj, y las cuatro restantes, en el centro de la placa. Colocaremos este patrón bajo el agar Mueller-Hinton sembrado con el microorganismo y utilizaremos 10 microlitros del pocillo número uno para verterlo en el primer hueco de nuestro patrón. 10 microlitros del segundo pocillo se pipeteará en el hueco número dos, y de este modo rellenaremos todos los espacios numerados, obteniendo finalmente una placa de Mueller con doce gotas: cuatro en el centro, y ocho en forma de



circunferencia. Dicha placa quedará durante 24 horas en la estufa a 37°C hasta su posterior lectura.

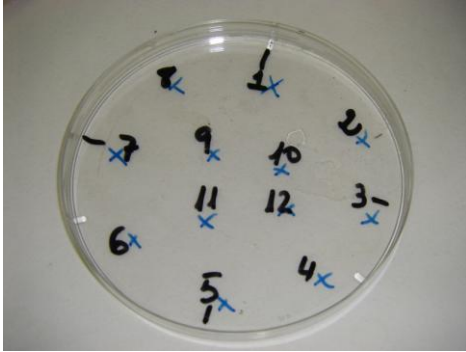


Figura 3.

**Lectura dilución:**

Transcurridas las 24 horas, podremos apreciar en la placa dos tipos de círculos obtenidos de la gota (10 microlitros) de desinfectante diluído.

Consideraremos que el desinfectante ha hecho su efecto bacteriostático si hallamos dicho círculo transparente (no hay germen). En cambio, consideraremos que el desinfectante no ha actuado si lo vemos opaco o poroso, pues significaría que el germen persiste y por tanto, a dicha dilución, el germen es resistente a su acción.

Realizaremos un recuento del número de círculos transparentes hallados, siendo doce el máximo valor posible para un desinfectante, por haber doce diluciones. Si quisiéramos transformar estas diluciones en CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) deberemos utilizar la tabla siguiente:

Tabla 3. Transformación de las diluciones en CMI

DESINFECTANTE/ POCILLOS Y SUS DILUCIONES EQUIVALENTES g/100ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
OPA 5.55 g/100ml	0.275	0.137	0.0687	0.0344	0.0172	0.0086	0.0043	0.0021	0.001	0.0005	0.0002	0.0001
Povidona yodada 10 g/100ml	5	2.25	1.25	0.625	0.312	0.156	0.078	0.039	0.0195	0.001	0.0005	0.00025
Barquat 12,5 g/100ml	6.25	3.1	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05	0.025	0.012	0.006	0.003
Clorhexidina 5 g/100ml	2.5	1.25	0.62	0.31	0.15	0.075	0.032	0.016	0.008	0.004	0.002	0.001
Agua oxigenada 12,5 g/100ml	6.2	3.1	1.65	0.83	0.41	0.205	0.102	0.051	0.025	0.0125	0.0062	0.0031
Sterilium*	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048	1/4096
SAM*	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024	1/2048	1/4096

\*Se trata de una mezcla y no se calculan g/100 ml sino dilución realizada en la mezcla original.

A la vez que se lee la dilución se anota el **antibiograma** de los distintos microorganismos utilizados, anotando sólo si son sensibles ("S") o resistentes ("R") a los diferentes antibióticos, según el método Kirby-Bauer.

**Método estadístico:**

Por último, todos estos datos (microorganismo, desinfectante, dilución y antibiograma) se introducen en un fichero SPSS para ser analizado por métodos uni, bi y multivariantes (Regresión lineal y logística):

- A) Estadística descriptiva de las diferentes variables: media y desviación estándar para las cuantitativas y porcentaje para las cualitativas.
- B) Análisis de la varianza de la dilución respecto al microorganismo y desinfectante.
- C) Análisis de la varianza de la dilución respecto al desinfectante y diferente antibiótico.
- D) Análisis de la Regresión Logística con variables dependientes la resistencia a distintos antibióticos y como independientes dilución, producto y microorganismo.
- E) Análisis de la Regresión Lineal múltiple con variables independientes: microorganismo, desinfectante y dilución.

## B)EFECTO BACTERICIDA

La eficacia de los antisépticos o desinfectantes la medimos por el efecto bactericida en un tiempo concreto, pero como este depende del tipo de antiséptico o desinfectante que estemos considerando, se estudia con diferentes métodos.

### B.1: MODELO INSTRUMENTAL: ENDODONCIAS

#### **Material:**

1) Desinfectantes: orto-ptalaldehído 0,55% (Lab Johnson & Johnson, Irvine, CA, USA), Cloruro de benzalconio 5%, obtenido por dilución 1/15 del producto concentrado al 75% (Lab Lonza), Povidona yodada 1% (usado en antisepsia de heridas) por dilución 1/10 del producto al 10% (Lab Viatris) y Clorhexidina al 1%, por dilución 1/20 del producto concentrado al 20% (Lab Lonza).

2) 164 microorganismos recién aislados de la UVI: *S. aureus*, *E.faecalis*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y otras BNF

3) Endodoncias del nº 25 (limas utilizadas en trabajos de endodoncias. Son metálicas, con una zona de material plástico, todo ello rugoso y por ello, difícil de desinfectar.)

4) Perlas de vidrio de 1 mm de diámetro.

5) Inhibidor de la acción del antiséptico: Caldo de Todd Hewitt (Difco, Detroit,MI, USA) + 6% (v/v) de Tween 80, 0,5 % (p/v) de bisulfito de sodio + 0,5 % (p/v) de tiosulfato de sodio.

6) Placas de agar sangre

**Método:** <sup>82</sup>

Este método que hemos utilizado origina unos resultados concordes con el portagérmenes europeo, que es de cristal liso (prEN 14561) pero adaptando el punto de corte de 5 log<sub>10</sub> a 3,5, para las bacterias y hongos <sup>63</sup>, ya que supone una prueba funcional más difícil de superar, al tratarse de un portagérmenes rugoso.

Las limas de endodoncias (como modelo de material rugoso a desinfectar), se contamina con una suspensión de microorganismo (cultivos de 48 h que suelen originar recuentos de 10<sup>8</sup> CFU/ml) por inmersión durante quince minutos y a continuación se deja secar durante 15 minutos en una superficie estéril (placa de Petri sin medio de cultivo y estériles, situadas en posición inclinada 30°). Luego se sumerge dicha lima en un tubo con 7 ml de desinfectante durante 10 minutos (el tiempo de inmersión puede ser variable para cada desinfectante en cada estudio, pero nosotros hemos utilizado 10 minutos para todos ellos), se agita y pasado este tiempo, se transfiere la lima (de forma aséptica) a un tubo con 7 ml de inhibidor y 0,5 g de perlas de vidrio de un milímetro de diámetro. Se agita en el vórtex durante un minuto a 1000 rpm, obteniéndose alícuotas (mínimo 2) de 100 microlitros que se siembran en placas de cultivo (agar sangre). Se incuban a 37°C durante 48 horas, y se cuenta el número de ufc supervivientes a la exposición al antimicrobiano. Éste número se comparará con el hallado en las placas control, en las que se habrá utilizado el mismo método anteriormente detallado, pero introduciendo el portagérmenes en agua destilada estéril en lugar de desinfectante, y para facilitar el recuento microbiano, no se siembra directamente desde el caldo inhibidor, sino que se realizan diluciones seriadas 1/100 y 1/10000.

**Análisis estadístico:**

Los resultados del efecto bactericida se expresan como reducción log10, obteniéndose por la diferencia entre el log10 de microorganismos del control y el log10 de los hallados tras la acción del desinfectante. Cuando no se obtiene ningún microorganismo superviviente tras la acción de un desinfectante (lo que sería un log10= menos infinito) se estandariza poniendo como reducción log10= 5,5 log10.

Análisis bivalente: T Student, ANOVA para variantes cuantitativas y Chi-cuadrado para las variantes cualitativas.

Análisis multivalente: Regresión logística, con variables dependientes la resistencia a distintos antibióticos y como independientes efecto bactericida, producto y microorganismo.

## B.2: MODELO INSTRUMENTAL: ENVEJECIMIENTO DE BACTERIAS

### **Material:**

1) Desinfectantes: orto-ptalaldehído 0,55% (Lab Johnson & Johnson, Irvine, CA, USA), Cloruro de benzalconio 5%, obtenido por dilución 1/15 del producto concentrado al 75% (Lab Lonza), Povidona yodada 1% (usado en antisepsia de heridas) por dilución 1/10 del producto al 10% (Lab Viatris) y Clorhexidina al 1%, por dilución 1/20 del producto concentrado al 20% (Lab Lonza).

2) 164 microorganismos recién aislados de la UVI: *S. aureus*, *E.faecalis*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y otras BNF .

De estos se seleccionan los más resistentes y se envejecen en el laboratorio.

3) 3 cepas de control ATCC: *E. coli* K12, *P aeruginosa* nº 15442 y *S aureus* nº 6538.

4) Limas de endodoncias nº25

5) Perlas de vidrio de 1 mm de diámetro.

6) Inhibidor de la acción del antiséptico: Caldo de Todd Hewitt (Difco, Detroit,MI, USA) + 6% (v/v) de Tween 80, 0,5 % (p/v) de bisulfito de sodio + 0,5 % (p/v) de tiosulfato de sodio.

7) Placas de agar-sangre

### ***Método:***

La determinación de la actividad bactericida sobre portagérmenes rugosos ha sido descrita previamente.

Con las cepas ATCC se realizaron experimentos similares a los de los microorganismos recién aislados de enfermos de UVI, pero repitiéndolos 4 veces, para poder comparar con los anteriores mediante pruebas estadísticas.

Después se obtuvo una muestra de 164 microorganismos aislados de los enfermos para lo cual se eligieron los más resistentes a los desinfectantes. Como el más activo resultó ser OPA, se seleccionaron los 10 aislados que tuvieron una reducción menor de 3,5 log 10 (lo que sería un fracaso en la desinfección) y la mitad de los aislados con reducciones log 10 menores de 4,5 (otros 6 microorganismos), para asegurar que si obteníamos una mayor sensibilidad por el envejecimiento, esta pudiera ser valorada.

El tiempo de envejecimiento fue de un mes, a temperatura ambiente, y para mantener la viabilidad del microorganismo se realizaron 4 resiembras (una por semana), con incubación de 48 horas.

En paralelo, se realizó el antibiograma en medio sólido (Kirby-Bauer) de las 16 cepas seleccionadas, tanto antes como después del periodo de envejecimiento. Los antibióticos utilizados han sido: Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Tazobactam, Aztreonam, Ceftazidima, Fosfomicina, Levofloxacin y Trimetoprim-sulfametoxazol.



**Análisis estadístico:**

Las diferencias entre los efectos bactericidas obtenidos entre los microorganismos agrupados en *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae, “otros” y cepas ATCC, tanto en cada desinfectante como al comparar entre ellos, se realizó por análisis de la varianza múltiple.

La comparación entre las cepas antes y después del envejecimiento, se realizó por el test t (T-pareada) y los resultados del antibiograma, por Chi cuadrado.

### B.3: MODELO ANTISEPSIA EN PIEL O SIMILAR: DESINFECTANTES CON BASE ALCOHÓLICA.

#### **Material:**

- 1) Desinfectantes: SAM (clorhexidina + cloruro de benzalconio) y Sterilium (mecetronio).
- 2) 109 microorganismos son recién aislados de enfermos de la UVI: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y otras BNF.
- 3) Portagérmenes: Piel o Tela (paño de algodón quirúrgico) de 0,5 cm de diámetro que aporta resultados similares a la piel.
- 4) Inhibidor de la acción del antiséptico: Caldo de Todd Hewitt (Difco, Detroit, MI, USA) + 6% (v/v) de Tween 80, 0,5 % (p/v) de bisulfito de sodio + 0,5 % (p/v) de tiosulfato de sodio.
- 5) Placas de agar sangre.

**Método:** <sup>83</sup>

Las muestras de gérmenes que utilizamos son aislados de diferentes pacientes de la UCI del Hospital de La Paz (generalmente quemados y neonatos), y a veces de orina o úlceras de personas parapléjicas.

El portagermes de piel o tela rugosa (como modelo de la piel humana) de 0,5 cm de diámetro, se contamina con 10 microlitros de suspensión de microorganismo ( $10^8$ - $10^9$  CFU/ml) y se deja secar durante 15 minutos sobre placa inclinada 30°. Seguidamente se introduce dicha tela en el antiséptico durante 30 segundos, se retira del germicida con pinzas estériles y se sumerge en un tubo con 2,5 ml de inhibidor durante 1 minuto. Después se agita en el vortex a 1000 rpm durante un minuto. A continuación 2 muestras de 100 microlitros de esta suspensión se siembran en placas de agar sangre. Las muestras control cumplirán todos los procesos anteriormente descritos excepto el paso por el desinfectante, que será por agua destilada, y finalmente, se realizarán dos diluciones: una 1/100 y otra 1/1000.

**Análisis estadístico:**

Los resultados del efecto bactericida se expresan como reducción log<sub>10</sub>, obteniéndose por la diferencia entre el log<sub>10</sub> de microorganismos del control y el log<sub>10</sub> de los hallados tras la acción del desinfectante. Cuando no se obtiene ningún microorganismo superviviente tras la acción de un desinfectante (lo que sería un log<sub>10</sub>= menos infinito) se estandariza poniendo como reducción log<sub>10</sub>= 5,5 log<sub>10</sub>.

Análisis bivariante: T Student, ANOVA para variantes cuantitativas y Chi-cuadrado para las variantes cualitativas.

Análisis multivariante: Regresión logística con variables dependientes la resistencia a distintos antibióticos y como independientes efecto bactericida, producto y microorganismo..

## RESULTADOS

### A)-EFECTO BACTERIOSTÁTICO-

Recuérdese que los resultados se expresan como diluciones efectuadas a partir de la concentración inicial del antiséptico o desinfectante, por lo que una dilución alta correspondería a una concentración del desinfectante menor.

Para transformar estos resultados en CMIs deberemos utilizar la Tabla 3 que se expuso en Material y Métodos del efecto bacteriostático, ya que muestra los g/100ml para cada dilución de cada desinfectante o antiséptico.

#### Analisis univariante

Analizando los datos obtenidos tras agrupar los microorganismos en cocos Gram positivos (denominados como “cocos”), “enterobacterias” y “BNF” así como los desinfectantes, por tipo de mecanismo de acción, obtenemos:

#### REDUCTORES:

-Glutaraldehído: la dilución global para todos los antibióticos ronda el 6. Tan sólo corrobora nuestra teoría el Sulfametoxazol trimetropim, siendo los cocos y los BNF los que menor concentración soportan para detener el crecimiento de los microorganismos.

-OPA: la dilución media para todos los antibióticos es de 3, siendo los cocos los que necesitan más dilución de desinfectante, ya que rondan el 4.

“TENSOACTIVOS”:

-Clorhexidina: La dilución media global es de 10. No hay apenas diferencia de dilución entre los microorganismos resistentes y los sensibles, pero apreciamos ligeramente que los casos resistentes necesitan algo más de concentración del desinfectante para conseguir el efecto deseado.

Los cocos son más sensibles a este desinfectante, y es por ello, por lo que soportan una concentración más diluida del desinfectante, consiguiendo igualmente el efecto bacteriostático. Las enterobacterias son algo menos sensibles, y las más resistentes son las BNF, que necesitan una mayor concentración del desinfectante.

-Barquat: con este desinfectante, la dilución media global es de 11. Por tanto, con este desinfectante, pequeñas cantidades del desinfectante son efectivas.

Comparando microorganismos, los cocos son los más sensibles a este desinfectante, mostrando una dilución de 12 (la mayor dilución posible), por lo que con menores concentraciones, se consigue el efecto deseado. Seguidamente estarían las BNF y por último las enterobacterias, las cuales necesitan una dilución de casi 11.

OXIDANTES:

-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: La media global de dilución con este desinfectante es de 5 para los microorganismos sensibles y de casi 6 para los resistentes. De nuevo, los cocos son los más sensibles a bajas diluciones del desinfectante con una dilución media de 8. Les siguen los BNF y por último las enterobacterias, que son las que más concentración de desinfectante necesitan para ser eliminadas, con una dilución de 4.

-Povidona Yodada: La dilución media es de 5, teniendo una mayor dilución los microorganismos resistentes que los sensibles. Y al igual que en el resto de los casos, los cocos son los que menor concentración de desinfectante necesitan para conseguir su eliminación, seguidos de los BNF y las enterobacterias, las cuales necesitan una concentración mayor del desinfectante. Aunque cabe destacar que la diferencia de dilución es mínima.

#### ALCOHOLES+ TENSOACTIVOS:

-Sterilium: Con este producto, observamos una clara diferencia entre las diluciones de los cocos y del resto de microorganismos. Los cocos soportan unas diluciones mucho mayores (hasta 7 las cepas sensibles a antibióticos, 5 las cepas resistentes), las BNF hasta 2 y las enterobacterias una CMI máxima de 1,5. Por tanto, exceptuando a los cocos, necesitaremos unas concentraciones altas del desinfectante para conseguir detener el crecimiento de los microorganismos.

-SAM: Al igual que con el caso del Barquat, con el SAM obtenemos el efecto bacteriostático con diluciones altas, de 8 para microorganismos sensibles y 9 para resistentes. De nuevo son los cocos los más sensibles (incluidas las cepas resistentes, que son eliminadas con diluciones de 11), pero esta vez, seguidos de las enterobacterias y por último de los BNF, al contrario que en los casos anteriores.

Comparando los grupos de desinfectantes podemos afirmar que los Reductores tienen de media una dilución de alrededor de 5, los Tensoactivos de 11, los Oxidantes de 5 y los Alcoholes+tensoactivos de 5. Por lo que los que mayores diluciones soportarían serían los tensoactivos, seguidos de los oxidantes, alcoholes+tensoactivos y reductores.

Respecto a los microorganismos, los Gram + son más sensibles a las diluciones de los desinfectantes que los Gram – (BNF y Enterobacterias). Y dentro de este último grupo, los BNF soportan mejor el aumento de dilución para conseguir el mismo efecto bacteriostático.

De igual modo, existen menos cocos resistentes a los antibióticos en comparación con el número de bacilos resistentes a antibióticos.

### **Analisis bivariante**

Si analizamos como variable dependiente la dilución, en relación a las variables desinfectantes y microorganismos sin tener en cuenta las resistencias antibióticas, obtenemos las siguientes tablas:

Tabla 4.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>Glutaraldehído</b>	S. aureus	6,5	0,8	14
	S. epidermidis	7,2	0,9	15
	E. coli	6,7	0,9	17
	Klebsiella	6,6	0,5	18
	Enterobacter	6,5	1,2	17
	Serratia	6,7	0,5	14
	Proteus	4,2	2,6	16
	Pseudomonas	6,0	0,4	15
	Acinetobacter	6,4	0,6	17
	Otros BNF	7,0	0,7	15
	TOTAL	6,4	1,3	159

Con Glutaraldehído las mayores diluciones corresponden a otros BNF y a *Staphylococcus epidermidis* y las menores a *Proteus*, siguiendo la media el resto de microorganismos.

Tabla 5.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	X	DT	N
OPA	S. aureus	3,5	0,5	14
	S. epidermidis	5,3	2,7	15
	E. coli	3,7	0,7	17
	Klebsiella	3,4	0,8	18
	Enterobacter	3,0	0,9	17
	Serratia	3,6	0,4	14
	Proteus	2,4	1,4	16
	Pseudomonas	1,2	0,8	15
	Acinetobacter	2,9	0,5	17
	Otros BNF	3,2	0,5	15
	TOTAL	3,2	1,4	159

La dilución media del OPA es mucho más baja que la de otros desinfectantes: 3,2 por lo que este producto debe ser utilizado en grandes concentraciones para obtener el efecto bacteriostático deseado. La dilución más baja corresponde a *Pseudomonas* y la más alta a *S. epidermidis*.



Tabla 6.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>Clorhexidina</b>	S. aureus	11,5	0,5	14
	S. epidermidis	11,8	0,3	15
	E. coli	11,4	1,0	17
	Klebsiella	10,6	0,9	18
	Enterobacter	10,0	1,0	17
	Serratia	9,3	1,3	14
	Proteus	8,3	1,2	16
	Pseudomonas	8,2	0,7	15
	Acinetobacter	9,8	0,6	17
	Otros BNF	9,1	1,3	15
	TOTAL	10,1	1,4	159

La Clorhexidina, en cambio, soporta mayores diluciones, teniendo como dilución media 10,1. Las menores diluciones pertenecen a *Pseudomonas* y *Proteus*, y las mayores a *S. epidermidis* y a *S. aureus*.

Tabla 7.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>Agua oxigenada</b>	S. aureus	6,7	2,3	14
	S. epidermidis	7,8	1,6	15
	E. coli	4,9	0,8	17
	Klebsiella	5,3	0,8	18
	Enterobacter	5,9	1,8	17
	Serratia	3,2	0,9	14
	Proteus	2,7	1,2	16
	Pseudomonas	5,6	1,4	15
	Acinetobacter	5,3	1,1	17
	Otros BNF	6,6	1,2	15
	TOTAL	5,4	1,9	159

La dilución media es 5,4. Siendo la mayor dilución la de *S. epidermidis* y la menor la de *Proteus*, con una marcada diferencia.

Tabla 8.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>Povidona yodada</b>	S. aureus	5,7	0,6	14
	S. epidermidis	6,9	1,0	15
	E. coli	5,1	0,8	17
	Klebsiella	5,5	0,6	18
	Enterobacter	5,3	1,0	17
	Serratia	5,5	0,6	14
	Proteus	3,6	2,4	16
	Pseudomonas	4,7	0,7	15
	Acinetobacter	6,0	0,8	17
	Otros BNF	6,3	0,6	15
	TOTAL	5,4	1,3	159

La Povidona yodada muestra una homogeneidad en sus diluciones, ya que todas rondan el 5,5. Tan solo *S. epidermidis* sobresale con una dilución de 6,9.

Tabla 9.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	X	DT	N
<b>Barquat</b>	<i>S. aureus</i>	11,9	0,2	14
	<i>S. epidermidis</i>	11,9	0,2	15
	<i>E. coli</i>	11,0	0,6	17
	<i>Klebsiella</i>	11,5	0,5	18
	<i>Enterobacter</i>	11,1	0,8	17
	<i>Serratia</i>	10,5	0,9	14
	<i>Proteus</i>	9,5	1,1	16
	<i>Pseudomonas</i>	9,2	0,9	15
	<i>Acinetobacter</i>	11,7	0,6	17
	Otros BNF	12,0	0,0	15
	TOTAL	11,0	1,1	159

Utilizando Barquat como desinfectante hallamos diluciones altas, por lo que podremos utilizar disoluciones elevadas de este producto, cuando queramos obtener un efecto bacteriostático. Destacan otros BNF con una dilución de 12 y *S. epidermidis* y *S. aureus* con 11,9.

Tabla 10.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>Sterilium</b>	S. aureus	5,8	1,7	14
	S. epidermidis	7,3	2,1	15
	E. coli	1,3	0,4	17
	Klebsiella	1,1	0,3	18
	Enterobacter	1,6	1,5	17
	Serratia	1,1	0,3	14
	Proteus	1,2	0,4	16
	Pseudomonas	1,1	0,3	15
	Acinetobacter	1,3	0,6	17
	Otros BNF	2,0	1,9	15
	TOTAL	2,3	2,3	159

Con este desinfectante observamos grandes diferencias: *S. epidermidis* muestra una dilución de 7,3 mientras que *Serratia*, *Klebsiella* o *Pseudomonas* una de 1,1.

Tabla 11.

DESINFECTANTE	MICROORGANISMO	$\chi$	DT	N
<b>SAM</b>	S. aureus	11,0	1,1	14
	S. epidermidis	11,4	0,5	15
	E. coli	8,1	1,2	17
	Klebsiella	8,2	0,8	18
	Enterobacter	8,1	1,6	17
	Serratia	6,5	1,8	14
	Proteus	5,8	1,2	16
	Pseudomonas	6,0	1,0	15
	Acinetobacter	9,4	1,3	17
	Otros BNF	9,9	0,9	15
	TOTAL	8,4	2,1	159

La menor dilución con este producto es de 5,8 y corresponde a *Proteus*, y la mayor es de 11,4 de *S. epidermidis*. Y como podemos observar, la dilución media es alta: 8,4.

Si introducimos, en cambio, la resistencia a los antibióticos, además del desinfectante, el microorganismo y la dilución, y lo clasificamos según el desinfectante utilizado, obtendremos las siguientes tablas en las que, siguiendo la teoría de K.Rothman <sup>84</sup>, diremos que la asociación es significativa si la  $p < 0,05$  o “casi significativo” si  $p < 0,1$  pero  $> 0.05$ .

Así los datos resaltados en rojo mostrarán la asociación significativa y positiva (a favor de nuestra teoría inicial: los microorganismos resistentes, necesitan una mayor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático) y en azul, la asociación significativa y negativa (en contra de nuestra teoría).

La N total correspondiente a estas tablas es de 159, reflejándose a continuación las N parciales por grupos (cocos, enterobacterias y Bacterias No Fermentadoras). Las N menores de 6 son consideradas no determinables, ya que hablaríamos de una población pequeña. Con una raya, aparecerán los casos donde no obtuvimos muestras.

#### a) Glutaraldehído

Tabla 12

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	7.0	0.8	100%	7.0	1	70%
		R	—	—	—	6.6	1.6	30%
	Enterobacterias	S	6.1	1.8	68%	5.7	2.1	49%
		R	6.3	1.3	32%	6.63	0.9	51%
	BNF	S	7.0	0.6	15%	ND	ND	ND
		R	6.4	0.7	85%	6.5	0.7	100%
	Total	S	6.5	1.6	58%	6.2	1.9	40%
		R	6.4	1.0	42%	6.6	0.8	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable:  $N < 6$

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	6.1	1,8	88%	6.2	1.7	100%
		R	6.7	0.5	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	6.6	0.6	47%	6.5	0.9	24%
		R	6.3	0.6	53%	6.5	0.7	76%
	Total	S	6.2	1.6	74%	6.2	1.6	72%
		R	6.4	0.6	26%	6.5	0.7	28%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	6	1,8	82%	6	2	90%
		R	6	1,3	18%	7	1	10%
	BNF	S	6	0,6	83%	7	1	58%
		R	7	0,9	17%	7	1	42%
	Total	S	6	1,4	82%	6	2	79%
		R	7	1,2	18%	7	1	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	6	1,8	87%	6	2	100%
		R	7	0,4	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	7	0,7	86%	6	1	100%
		R	7	0,8	14%	ND	ND	ND
	Total	S	6	1,5	94%	6	1	100%
		R	7	0,6	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6



Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	7	1,1	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	0	1,7	100%	6	2	94%
		R	ND	ND	ND	6	1	6%
	BNF	S	7	0,6	65%	7	1	53%
		R	6	1	35%	7	1	47%
	Total	S	6	1,5	85%	6	2	80%
		R	7	0,8	15%	7	1	20%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Glutaraldehído	Cocos	S	ND	ND	ND	7	0	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	6	2	86%			
		R	7	0	14%			
	BNF	S	7	1	22%			
		R	7	1	78%			
	Total	S	6	2	62%			
		R	7	1	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 13

<b>DESINFECTANTE: Glutaraldehído</b>			
<b>Ab</b>	<b>p Ab</b>	<b>p Microorg</b>	<b>p Interacción</b>
<b>SULFAMTXZ.TRIME</b>	<b>0.025</b>	0.52	0.22
<b>CEFALOTINA</b>	0.987	0.07	0.054
<b>LEVOFLOXACINA</b>	0.625	0.94	0.21
<b>IMIPENEM</b>	0.94	0.768	0.857
<b>TOBRAMICINA</b>	0.311	0.314	0.47
<b>CEFTAZIDIMA</b>	0.427	0.786	0.48
<b>GENTAMICINA</b>	0.387	0.903	0.317
<b>AMICACINA</b>	0.859	0.687	0.688
<b>FOSFOMICINA</b>	0.586	0.536	0.68
<b>TAZOBACTAN</b>	0.665	0.75	0.883
<b>AZTREONAM</b>	0.331	0.922	0.224
<b>TEICOPLANINA</b>	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMETXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim;

\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Con estos datos, podemos apreciar que sólo existe una asociación significativa entre el Glutaraldehído y el antibiótico Sulfametoxazol trimetoprim, con una  $p = 0.025$ . Este caso estaría a favor de nuestra teoría, ya que los microorganismos resistentes, necesitan una mayor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático.

## b) OPA

Tabla 14.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	4,5	2,3	100%	4,8	2,6	70%
		R	—	—	—	3,6	0,7	30%
	Enterobacterias	S	3,1	1,1	68%	3,2	1,2	49%
		R	3,5	1	32%	3,3	0,9	51%
	BNF	S	3,4	0,5	15%	ND	ND	ND
		R	2,3	1,1	85%	2,5	1,1	100%
	Total	S	3,6	1,6	58%	3,7	1,9	40%
		R	2,8	12	42%	2,9	1,1	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,2	1,1	88%	3,2	1	100%
		R	3,2	0,8	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	2,5	1,2	47%	2,1	1,2	24%
		R	2,6	1	53%	2,6	1,1	76%
	Total	S	3	1,2	74%	3,1	1,1	72%
		R	2,7	1	26%	2,7	1,1	28%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,29	1,1	82%	3,3	1,1	90%
		R	3	1	18%	2,8	0,7	10%
	BNF	S	2,4	1,2	83%	2,3	1,3	58%
		R	3,1	0,6	17%	3	0,5	42%
	Total	S	3	1,2	82%	3	1,2	79%
		R	3	0,9	18%	3	0,6	21%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,2	1,1	87%	3,2	1,1	100%
		R	3,2	0,9	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	2,4	1,3	86%	2,4	1,1	100%
		R	2,8	1,2	14%	ND	ND	ND
	Total	S	3	1,2	94%	2,9	1,1	100%
		R	3,1	1	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	4,7	2,4	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,3	1,1	100%	3,3	1	94%
		R	ND	ND	ND	3	0,7	6%
	BNF	S	2,6	1,2	65%	2,1	1,2	53%
		R	2,3	1,1	35%	3	0,7	47%
	Total	S	3,4	1,6	85%	3	1,2	80%
		R	2	1	15%	3	0,7	20%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	ND	ND	ND	3,5	0,52	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,1	1	86%			
		R	3,5	0,9	14%			
	BNF	S	2,1	1,2	22%			
		R	2,7	1	78%			
	Total	S	3	1,1	62%			
		R	3	1,1	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 15.

DESINFECTANTE: OPA			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.223	0.007	0.025
CEFALOTINA	0.074	0.007	0.079
LEVOFLOXACINA	0.727	0.013	0.78
IMIPENEM	0.243	0.012	0.861
TOBRAMICINA	0.364	0.041	0.040
CEFTAZIDIMA	0.737	0.044	0.013
GENTAMICINA	0.507	0.029	0.582
AMICACINA	0.174	0.355	0.82
FOSFOMICINA	0.074	0.003	0.385
TAZOBACTAN	0.302	0.011	0.047
AZTREONAM	0.067	< 0.001	0.676
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim;

\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Por las tablas anteriores, sabemos que existe una asociación casi significativa entre el OPA y el antibiótico Cefalotina, con una  $p=0.074$ , una asociación significativa con el microorganismo. Este caso estaría a favor de nuestra teoría, ya que los microorganismos resistentes, necesitan una mayor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático. Con la Fosfomicina ocurre esto mismo.

En cambio, con el Aztreonam, hablaríamos de una asociación con el efecto bactericida del desinfectante casi significativa  $p=0.067$ , y una asociación con el microorganismo significativa, pero en contra de nuestra teoría, ya que los microorganismos resistentes consiguen el efecto bacteriostático, con una concentración menor del desinfectante a la utilizada en los sensibles.

### c) Clorhexidina

Tabla 16.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	11,7	0,4	100%	11.9	0,3	70%
		R	—	—	—	11.4	0,5	30%
	Enterobacterias	S	9,7	1,6	68%	10	1,7	49%
		R	10,7	1,3	32%	9,9	1,3	51%
	BNF	S	9,6	1,6	15%	ND	ND	ND
		R	9,4	0,8	85%	9,3	0,9	100%
	Total	S	10,2	1,6	58%	11	1,7	40%
		R	9,9	1,2	42%	9,8	1,2	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable:  $N < 6$

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	9,8	1,6	88%	10	1,5	100%
		R	10,5	1,1	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	9,5	1	47%	9,6	1,1	24%
		R	9,3	0,9	53%	9,4	0,9	76%
	Total	S	9,8	1,5	74%	10	1,5	72%
		R	9,7	1,1	26%	9,4	1	28%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	9,9	1,6	82%	10	1,6	90%
		R	10,5	1,2	18%	10	0,8	10%
	BNF	S	9,4	0,9	83%	9,2	0,9	58%
		R	9,5	1,2	17%	9,8	0,9	42%
	Total	S	9,7	1,4	82%	9,8	1,4	79%
		R	10,2	1,3	18%	9,8	0,9	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	ND	ND	ND	11	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	9,8	1,6	87%	10	1,5	100%
		R	10,6	1,2	13%	11	ND	ND
	BNF	S	9,5	1	86%	9,4	0,9	100%
		R	9,1	1,2	14%	9	ND	ND
	Total	S	9,8	1,4	94%	9,8	1,3	100%
		R	10,1	1,4	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	ND	0,4	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	9,9	1,5	100%	10	1,5	94%
		R	ND	ND	ND	10,4	0,9	6%
	BNF	S	9,3	0,9	65%	9,2	0,9	53%
		R	ND	1	35%	9,7	0,8	47%
	Total	S	10,2	1,5	85%	9,8	1,4	80%
		R	10	1,1	15%	9,8	0,9	20%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	ND	ND	ND	11,4	0,5	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	9,8	1,6	86%			
		R	10,6	1,1	14%			
	BNF	S	9,9	0,8	22%			
		R	9,3	0,9	78%			
	Total	S	9,8	1,5	62%			
		R	9,7	1,2	38%			

ND: No determinable: N < 6



Tabla 17.

<b>DESINFECTANTE: Clorhexidina</b>			
<b>Ab</b>	<b>p Ab</b>	<b>p Microorg</b>	<b>p Interacción</b>
<b>SULFAMTXZ.TRIME</b>	0.14	< 0.001	0.045
<b>CEFALOTINA</b>	0.009	< 0.001	0.087
<b>LEVOFLOXACINA</b>	0.36	0.017	0.159
<b>IMIPENEM</b>	0.559	0.115	0.434
<b>TOBRAMICINA</b>	0.014	0.322	0.403
<b>CEFTAZIDIMA</b>	0.389	0.102	0.413
<b>GENTAMICINA</b>	0.574	0.007	0.145
<b>AMICACINA</b>	0.738	0.215	0.39
<b>FOSFOMICINA</b>	0.919	< 0.001	0.41
<b>TAZOBACTAN</b>	0.188	0.04	0.867
<b>AZTREONAM</b>	0.694	0.051	0.037
<b>TEICOPLANINA</b>	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMETXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim;

\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Así pues, existe una asociación significativa entre la Clorhexidina y el antibiótico Cefalotina, con una  $p= 0.009$ , y también se asocia al microorganismo. En el caso de este antibiótico, todos los microorganismos siguen un comportamiento a favor de nuestra teoría, ya que los resistentes necesitan una mayor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático.

La Tobramicina tiene una asociación significativa con el microorganismo y en contra de nuestra teoría inicial, ya que los microorganismos más sensibles necesitan una dilución más baja que la de los resistentes.

## d) Agua oxigenada

Tabla 18.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	7,2	2,1	100%	7,4	2,1	70%
		R	—	—	—	7,3	2,3	30%
	Enterobacterias	S	4,2	1,7	68%	4,2	1,6	49%
		R	5,6	1,6	32%	4,9	1,8	51%
	BNF	S	5,7	1,4	15%	ND	ND	ND
		R	5,8	1,3	85%	5,9	1,4	100%
	Total	S	5,5	2,2	58%	5,2	2,4	40%
		R	5,6	1,4	42%	5,6	1,8	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,4	1,8	88%	4,5	1,7	100%
		R	5,2	0,7	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	6,3	1,5	47%	5,4	1,5	24%
		R	5,6	1,2	53%	6	1,3	76%
	Total	S	4,8	1,9	74%	4,7	1,8	72%
		R	5,5	1,1	26%	6	1,3	28%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,3	1,7	82%	4,3	1,7	90%
		R	5,6	1,4	18%	5,7	1,5	10%
	BNF	S	5,7	1,4	83%	6,1	1,6	58%
		R	6,4	1,3	17%	5,6	1	42%
	Total	S	4,9	1,8	82%	4,8	1,9	79%
		R	5,8	1,4	18%	5,9	1,2	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,3	1,6	87%	4,5	1,7	100%
		R	5,6	1,6	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	5,8	1,5	86%	5,8	1,4	100%
		R	5,6	0,5	14%	ND	ND	ND
	Total	S	4,9	1,8	94%	5	1,7	100%
		R	5,6	1,3	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	7,4	2,1	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	1,7	100%	4,5	1,7	94%
		R	ND	ND	ND	5,8	0,8	6%
	BNF	S	6	1,5	65%	5,9	1,4	53%
		R	6	1	35%	5,6	1,2	47%
	Total	S	5,3	2,1	85%	4,9	1,8	80%
		R	5,9	1,3	15%	5,6	1,2	20%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cocos	S	ND	ND	ND	6,11	2	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,3	1,6	86%			
		R	6	1,8	14%			
	BNF	S	6	1,2	22%			
		R	6	1,2	78%			
	Total	S	4,5	1,7	62%			
		R	6	1,4	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 19.

DESINFECTANTE: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.15	< 0.001	0.19
CEFALOTINA	0.548	< 0.001	0.598
LEVOFLOXACINA	0.83	0.002	0.056
IMIPENEM	0.518	0.025	0.92
TOBRAMICINA	0.013	0.001	0.454
CEFTAZIDIMA	0.225	0.006	0.018
GENTAMICINA	0.202	0.027	0.094
AMICACINA	0.746	0.454	0.88
FOSFOMICINA	0.94	0.005	0.35
TAZOBACTAN	0.236	0.021	0.060
AZTREONAM	0.037	0.023	0.017
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim; \*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

En el caso del Agua oxigenada existe una asociación significativa con el antibiótico Tobramicina, y con el microorganismo. Este caso estaría en contra de nuestra teoría, ya que los microorganismos resistentes, también detienen su crecimiento con una concentración menor del desinfectante.

Con el Aztreonam encontramos una asociación significativa del desinfectante con el antibiótico, del desinfectante con el microorganismo y una interacción entre el microorganismo y el antibiótico. Todo ellos, también en contra de nuestra teoría.

#### e) Povidona yodada

Tabla 20.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	6,3	1,1	100%	6,4	1,2	70%
		R	—	—	—	6,3	0,9	30%
	Enterobacterias	S	5	1,6	68%	4,6	1,7	49%
		R	5,2	1,3	32%	5,5	1	51%
	BNF	S	6,1	0,4	15%	ND	ND	ND
		R	5,6	1	85%	5,7	0,9	100%
	Total	S	5,5	1,5	58%	5,2	1,7	40%
		R	5,4	1,1	42%	5,7	0,9	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5	1,6	88%	4,5	1,7	100%
		R	5,4	0,5	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	5,8	0,9	47%	5,4	0,9	24%
		R	5,7	1	53%	5,9	1	76%
	Total	S	5,2	1,5	74%	5,1	1,4	72%
		R	5,7	0,9	26%	5,9	1	28%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5	1,5	82%	4,9	1,5	90%
		R	5,3	1,1	18%	5,6	0,5	10%
	BNF	S	5,6	0,8	83%	5,6	0,9	58%
		R	6,5	1,4	17%	6	0,8	42%
	Total	S	5,2	1,3	82%	5,1	1,4	79%
		R	5,7	1,3	18%	5,9	0,7	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,9	1,5	87%	5,1	1,5	100%
		R	5,6	1	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	5,7	1,1	86%	5,7	1	100%
		R	5,5	0,6	14%	ND	ND	ND
	Total	S	5,2	1,4	94%	5,3	1,4	100%
		R	5,5	0,8	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	6,4	1,1	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,9	1,4	100%	5	1,5	94%
		R	ND	ND	ND	5,6	0,5	6%
	BNF	S	5,8	0,8	65%	5,4	1,1	53%
		R	5,7	1,3	35%	6,1	0,8	47%
	Total	S	5,4	1,4	85%	5,1	1,4	80%
		R	5,7	1,1	15%	6	0,7	20%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	ND	ND	ND	5,8	0,7	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,9	1,5	86%			
		R	5,7	1	14%			
	BNF	S	5,6	1,1	22%			
		R	5,8	0,9	78%			
	Total	S	5	1,5	62%			
		R	5,8	0,9	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 21.

DESINFECTANTE: Povidona yodada			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.51	< 0.001	0.24
CEFALOTINA	0.37	< 0.001	0.214
LEVOFLOXACINA	0.52	0.094	0.402
IMIPENEM	0.624	0.267	0.57
TOBRAMICINA	0.045	0.01	0.338
CEFTAZIDIMA	0.091	0.093	0.69
GENTAMICINA	0.576	0.296	0.198
AMICACINA	0.89	0.541	0.831
FOSFOMICINA	0.99	0.3	0.29
TAZOBACTAN	0.078	0.17	0.913
AZTREONAM	0.1	0.324	0.402
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMETXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim; \*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Existe una asociación significativa de la Povidona yodada con la Tobramicina, y con el microorganismo. Este caso estaría en contra de nuestra teoría, ya que los microorganismos resistentes, necesitan una menor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático.

Como casos casi significativos tenemos el de la Cefacidima, Aztreonam y el Tazobactan.

También en contra de nuestra teoría.

f) **Barquat**

Tabla 22.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
<b>Barquat</b>	Cocos	S	11,9	0,3	100%	12	0	70%
		R	—	—	—	11,9	0,4	30%
	Enterobacterias	S	10,6	1,1	68%	10,6	1,2	49%
		R	11,2	0,93	32%	11	0,9	51%
	BNF	S	12	0	15%	ND	ND	ND
		R	10,8	1,5	85%	11	1,4	100%
	Total	S	11,1	1,1	58%	11	1,2	40%
		R	11	1,3	42%	11	1,1	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
<b>Barquat</b>	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	12	1,1	88%	10,,8	1,1	100%
		R	11	0,7	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	10,8	1,5	47%	10,,1	1,5	24%
		R	11,3	1,3	53%	1,3	1,3	76%
	Total	S	10,8	1,2	74%	10,,7	1,2	72%
		R	11,3	1,2	26%	11,,3	1,2	28%

ND: No determinable: N < 6



Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Barquat	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	10,7	1,1	82%	10,,7	1,1	90%
		R	11,3	0,9	18%	11,,3	0,7	10%
	BNF	S	10,9	1,5	83%	10,,5	1,6	58%
		R	11,8	0,7	17%	11,,7	0,6	42%
	Total	S	10,8	1,2	82%	10,,6	1,2	79%
		R	11,4	0,8	18%	11,6	0,7	21%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Barquat	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	10,7	1,1	87%	10,,8	1,1	100%
		R	11,3	0,8	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	11	1,5	86%	10,,8	1,4	100%
		R	11,6	1,3	14%	ND	ND	ND
	Total	S	10,8	1,2	94%	10,,8	1,2	100%
		R	11,2	1	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Barquat	Cocos	S	ND	0	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	10	1,1	100%	10,8	1,1	94%
		R	ND	ND	ND	11,4	0,5	6%
	BNF	S	11	1,4	65%	10,4	1,5	53%
		R	11	1,3	35%	10,7	1	47%
	Total	S	11	1,2	85%	10,7	1,2	80%
		R	11	1,2	15%	11,7	0,9	20%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Barquat	Cocos	S	ND	ND	ND	11,,9	0,3	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	10	1,2	86%			
		R	11	0,6	14%			
	BNF	S	10	1,6	22%			
		R	11	1,2	78%			
	Total	S	11	1,2	62%			
		R	11	1,1	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 23.

DESINFECTANTE: BQ			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.255	0.001	0.001
CEFALOTINA	0.448	< 0.001	0.182
LEVOFLOXACINA	0.124	0.265	0.568
IMIPENEM	0.281	0.44	0.44
TOBRAMICINA	0.014	0.322	0.568
CEFTAZIDIMA	0.001	0.443	0.334
GENTAMICINA	0.275	0.501	0.557
AMICACINA	0.421	0.736	0.586
FOSFOMICINA	0.973	0.044	0.546
TAZOBACTAN	0.314	0.484	0.003
AZTREONAM	0.004	0.697	0.223
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; Ent-Enterobacterias; SULFAMETXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Gracias a estos datos, podemos comprobar que existe una asociación significativa entre el Barquat y la Tobramicina, con una  $p = 0.014$ . Pero si observamos la tabla podemos observar que los microorganismos más resistentes no necesitan una concentración mayor del desinfectante para conseguir el efecto deseado.

La ceftacidima presenta del mismo modo, una asociación significativa con el BQ, también en contra de nuestra teoría. Al igual que ocurre con el Aztreonam.

g) **Sterilium**

Tabla 24.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	6,6	2,1	100%	7,1	2,1	70%
		R	—	—	—	5,4	1,7	30%
	Enterobacterias	S	1,3	0,9	68%	1,3	0,4	49%
		R	1,3	0,7	32%	1,4	1,1	51%
	BNF	S	2,6	2,1	15%	ND	ND	ND
		R	1,3	0,9	85%	1,5	1,2	100%
	Total	S	3	2,8	58%	3,1	3	40%
		R	1,3	0,8	42%	1,8	1,6	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	1,4	0,9	88%	1,3	0,8	100%
		R	1	0	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	1,6	1,4	47%	2,1	2,2	24%
		R	1,3	0,5	53%	1,3	0,6	76%
	Total	S	1,5	1,1	74%	1,5	1,2	72%
		R	1,2	0,5	26%	1,3	0,6	28%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	1,3	0,8	82%	1,3	0,8	90%
		R	1,2	0,8	18%	1,4	0,7	10%
	BNF	S	1,5	1,1	83%	1,6	1,5	58%
		R	1,8	1,8	17%	1,3	0,6	42%
	Total	S	1,4	1	82%	1,4	1,2	79%
		R	1,6	1,2	18%	1,3	0,6	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	1,3	0,8	87%	1,4	0,8	100%
		R	1,5	0,9	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	1,6	1,3	86%	1,5	1,2	100%
		R	1,3	0,8	14%	ND	ND	ND
	Total	S	1,5	1,2	94%	1,5	1	100%
		R	1,4	0,9	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	6,8	2	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	1,3	0,8	100%	1,4	0,9	94%
		R	ND	ND	ND	1	0	6%
	BNF	S	1,5	1,2	65%	1,7	1,6	53%
		R	1,6	1,3	35%	1,4	0,7	47%
	Total	S	2,4	2,4	85%	1,5	1,2	80%
		R	2,1	1,9	15%	1,3	0,6	20%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	ND	ND	ND	5,4	1,7	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	1,3	0,8	86%			
		R	1,5	0,9	14%			
	BNF	S	1,7	1,6	22%			
		R	1,4	1,2	78%			
	Total	S	1,4	1	62%			
		R	1,6	1,2	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 25.

DESINFECTANTE: Sterilium			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.026	< 0.001	0.036
CEFALOTINA	0.156	< 0.001	0.005
LEVOFLOXACINA	0.106	< 0.001	0.78
IMIPENEM	0.292	< 0.001	0.69
TOBRAMICINA	0.354	< 0.001	0.776
CEFTAZIDIMA	0.711	< 0.001	0.571
GENTAMICINA	0.985	< 0.001	0.377
AMICACINA	0.473	0.002	0.878
FOSFOMICINA	0.033	< 0.001	0.051
TAZOBACTAN	0.233	< 0.001	0.88
AZTREONAM	0.963	< 0.001	0.353
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMETXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim;

\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Como reflejan las tablas anteriores, encontramos una asociación significativa del Sterilium con el Sulfametoxazol trimetoprim, con el microorganismo, y una interacción entre ambos. Todo ellos, a favor de nuestra teoría. Y al igual ocurre con la Fosofomicina.

La disminución de susceptibilidad a antiseptico casi se asocia significativamente con la resistencia a levofloxacin.

#### h) SAM

Tabla 26.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	11,3	0,9	100%	11,5	0,61	70%
		R	—	—	—	10,8	1,28	30%
	Enterobacterias	S	7,2	1,8	68%	7,4	1,6	49%
		R	8	1,5	32%	7,5	1,8	51%
	BNF	S	9,9	1,1	15%	ND	ND	ND
		R	8,2	2,1	85%	8,6	2,1	100%
	Total	S	8,7	2,4	58%	8,7	2,4	40%
		R	8,1	1,8	42%	8,3	2,1	60%

SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	7,4	1,8	88%	7,5	1,7	100%
		R	7,8	1,4	12%	ND	ND	ND
	BNF	S	8,5	2,1	47%	6,7	1,7	24%
		R	8,7	1,9	53%	9,1	1,8	76%
	Total	S	7,7	1,9	74%	7,4	1,8	72%
		R	8,5	1,8	26%	9,1	1,8	28%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	7,4	1,7	82%	7,3	1,7	90%
		R	7,9	1,6	18%	7,8	1	10%
	BNF	S	8,4	2,1	83%	8	2,2	58%
		R	8,9	2	17%	9,5	1,3	42%
	Total	S	7,8	1,9	82%	7,5	1,9	79%
		R	8,3	1,8	18%	9	1,4	21%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	7,3	1,7	87%	7,5	1,8	100%
		R	8,2	1,5	13%	ND	ND	ND
	BNF	S	8,6	2	86%	8,4	2,1	100%
		R	8	2,5	14%	ND	ND	ND
	Total	S	7,8	2	94%	7,8	1,9	100%
		R	8,2	1,9	6%	ND	ND	ND

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	11,3	0,6	100%	ND	ND	ND
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Enterobacterias	S	7,4	1,7	100%	7,4	1,7	94%
		R	ND	ND	ND	7,8	0,4	6%
	BNF	S	8,8	2	65%	7,5	2,2	53%
		R	8,2	2	35%	9,6	1,2	47%
	Total	S	8,4	2,2	85%	7,5	1,9	80%
		R	8,5	1,9	15%	9,3	1,3	20%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAN			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	ND	ND	ND	10,8	1,2	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	7,3	1,7	86%			
		R	8,5	1,6	14%			
	BNF	S	7,3	2	22%			
		R	9	1,7	78%			
	Total	S	7,3	1,7	62%			
		R	9	1,8	38%			

ND: No determinable: N < 6

Tabla 27.

DESINFECTANTE: SAM			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0.24	< 0.001	0.002
CEFALOTINA	0.747	< 0.001	0.535
LEVOFLOXACINA	0.46	0.001	0.86
IMIPENEM	0.113	0.086	0.314
TOBRAMICINA	0.259	0.02	0.887
CEFTAZIDIMA	0.029	0.005	0.183
GENTAMICINA	0.721	0.005	0.13
AMICACINA	0.5	0.151	0.82
FOSFOMICINA	0.369	< 0.001	0.591
TAZOBACTAN	0.011	0.02	0.074
AZTREONAM	0.001	0.363	0.478
TEICOPLANINA	*		

Ab-Antibiótico; Microorg-Microorganismos; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim;

\*En el caso de la Teicoplanina no es posible calcular la asociación porque no hay microorganismos resistentes.

Como se puede apreciar, existe una asociación significativa entre mayor susceptibilidad a SAM y la resistencia al antibiótico Ceftacidima y tambien una asociación significativa con el microorganismo, pero no interaccion entre ambos. Este caso estaría en contra de nuestra teoría, ya que los microorganismos



resistentes, no necesitan una mayor concentración del desinfectante para lograr su efecto bacteriostático, sino todo lo contrario.

Tabobactan se comporta de forma similar a Ceftazidima pero su interaccion antibiotico antiseptico tambien es significativa El Aztreonam en cambio, sólo tiene una asociación significativa con el desinfectante, al igual que los anteriores, en contra de la teoria inicial.

Como tabla resumen de las asociaciones entre las resistencias antibióticas y menor (o mayor) susceptibilidad a desinfectantes, (resaltando los casos a favor y en contra de nuestra teoría) obtuvimos la siguiente tabla:

Tabla 28.

DESINFECTANTE/ ANTIBIOTICO	SXT	CF	LEVO	IPM	NN	CAZ	GM	AN	FO	TZP	ATM	TEC
GLUT	R+											
OPA		r+							r+		r-	
CLORX.		R+			R-							
BQ					R-	R-					R-	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>					R-						R-	
POVI					R-	r-				r-	r-	
STE	R+		r+						R+			
SAM						R-				R-	R-	

SXT: Sulfametoxazol trimetoprim;CF: Cefalotina;LEVO: Levofloxacin;a;IPM: Imipenem  
;NN: Tobramicina;CAZ: Ceftazidima;GM: Gentamicina;AN: Amicacina  
;FO: Fosfomicina ;TZP: Tazobactan;ATM: Aztreonam;TEC: Teicoplanina  
CLORX:Clorhexidina; CLOR.BENZAL:Cloruro de benzalconio;POVI:Povidona yodada; STE:Sterilium.

R+: Significativo a favor de la teoría      R-: Significativo en contra de la teoría

r+: casi significativo a favor de la teoría ( $p < 0.1$  pero  $> 0.05$ )<sup>84</sup>    r-: casi significativo en contra de la teoría

Por desinfectante podríamos afirmar:

Para el Glutaraldehído tan solo el Sulfametoxazol trimetoprim es significativo, que además corrobora nuestra idea inicial.

Observamos que en el caso del OPA no hay casos significativos, pero hallamos tres casos casi significativos (Cefalotina, Fosfomicina y Aztreonam), dos de ellos a favor de nuestra teoría y uno en contra.

La Clorhexidina tan sólo muestra dos casos, ambos significativos, pero positivo frente a Cefalotina y negativo frente a Tobramicina.

El Barquat en cambio, obtiene tres casos de asociación significativa (Tobramicina, Ceftacidima y Aztreonam) pero en contra de nuestra teoría.

Del mismo modo, el agua oxigenada, muestra dos casos significativos que nos contradirían: Tobramicina y Aztreonam.

Cuatro casos se resaltan con la Povidona yodada (Tobramicina, Gentamicina, Tazobactan y Aztreonam), tan solo uno de ellos significativo (Tobramicina), y todos ellos con signo negativo.

Sterilium muestra un caso casi significativo a favor (frente a Levofloxacina) y tres significativos en contra (Ceftacidima, Tazobactan y Aztreonam).

SAM en cambio, tan solo refleja 2 casos significativos. Ambos a favor de nuestra teoría (Sulfametoxazol trimetoprim y Fosfomicina).

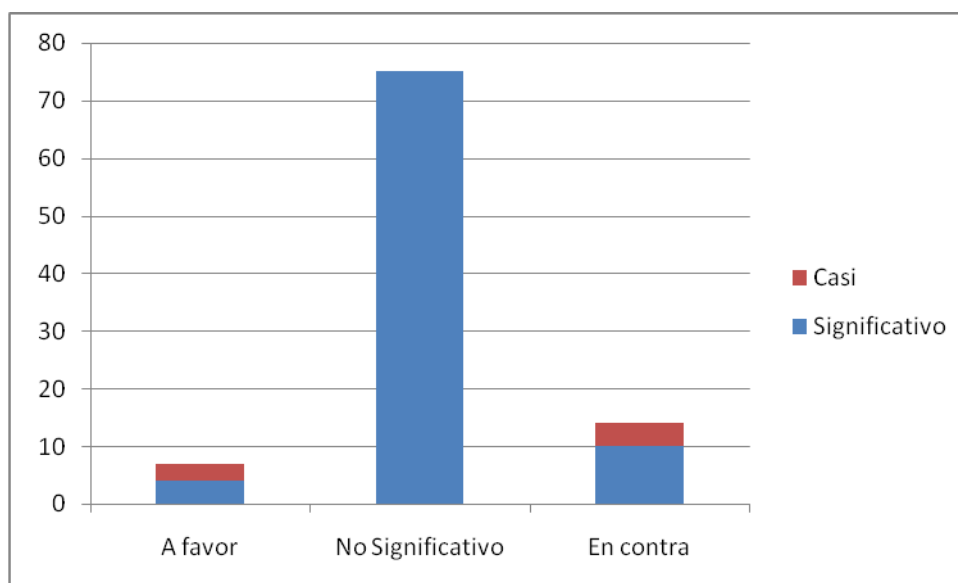
Si valorásemos en cambio, los antibióticos que mostraron significación, obtendríamos que tan solo siete lo hicieron: Sulfametoxazol trimetoprim, Cefalotina, Levofloxacina, Tobramicina, Ceftacidima, Fosfomicina, Tazobactan y

Aztreonam. Tobramicina es la que más casos refleja, todos ellos en contra de nuestra teoría inicial y el Sulfametoxazol trimetoprim el que muestra tan solo casos a favor.

Además, agregaremos que el Sulfametoxazol trimetoprim, la Cefalotina, la Levofloxacin y la Fosfomicina, tan solo muestran casos a favor de nuestra teoría. Y la Ceftacidima, elAztreonam, Tobramicina y el Tazobactan tan solo en contra.

Así concluimos que existen siete casos a favor de nuestra teoría, y catorce en contra; de los 96 casos posibles. Y con este resultado, realizamos la siguiente gráfica que nos permitirá asimilar de una forma más visual dichos datos:

Gráfica 1.



	Significativo	Casi
A favor	4	3
No Significativo	75	
En contra	10	4

De esta forma podemos apreciar que la mayor parte de los resultados no son significativos (no existe una asociación entre la resistencia a los antibióticos y la menor susceptibilidad a los desinfectantes o antisépticos) y de los casos

significativos, el mayor porcentaje muestra que la resistencia a los antibióticos está inversamente relacionada con una resistencia (menor susceptibilidad) a antisépticos o desinfectantes.

Para hacer una última comprobación de la existencia, o no, de relación en los microorganismos estudiados entre su dilución de los desinfectantes y su resistencia a los antibióticos, utilizamos los valores de dilución de cada desinfectante según su media y desviación típica:

Tabla 29.

Dilución	N	Media	Desviación típica
Glutaraldehído	159	6,42	1,35
OPA	159	3,24	1,49
Clorhexidina	159	10,14	1,46
Barquac	159	11,06	1,17
Agua oxigenada	159	5,41	1,97
Povidona yodada	159	5,49	1,34
Sterillium	159	2,33	2,33
SAM	159	8,46	2,19
Total	1272	6,57	3,38

En cada desinfectante o antiséptico, consideraremos microorganismos “normales” todos los que presenten diluciones que estén entre la media  $\pm$  2 desviación típica para ese producto. “Muy susceptibles” si tienen diluciones mayores que la media más 2 desviaciones típicas y “Poco susceptibles” cuando sus diluciones son inferiores a la media menos 2 veces la desviación típica.

Al aplicar lo anterior tenemos la siguiente distribución de nuestros datos:

Tabla 30.

		Susceptibilidad			
		Poco susceptible	Normal	Muy susceptible	Total
		N y %	N y %	N y %	
Desinfectante o antiséptico	Glutaraldehído	9 5,7%	149 93,7%	1 0,6%	159 100,0%
	OPA	2 1,3%	154 96,9%	3 1,9%	159 100,0%
	Clorhexidina	3 1,9%	156 98,1%	0 0%	159 100,0%
	Barquac	5 3,1%	154 96,9%	0 0%	159 100,0%
	Agua oxigenada	4 2,5%	149 93,7%	6 3,8%	159 100,0%
	Povidona yodada	7 4,4%	15 9,4%	137 86,2%	159 100,0%
	Sterillium	0 0,0%	143 89,9%	16 10,1%	159 100,0%
	SAM	4 2,5%	155 97,5%	0 0%	159 100,0%
	Total	34 2,7%	1075 84,5%	163 12,8%	1272 100,0%

Según esta tabla, podemos observar que los microorganismos se comportan de una manera similar frente a los desinfectantes o antisépticos. Existen pocos microorganismos muy sensibles o muy poco sensibles, es decir, casi todos se comportan como la media en relación a cada antiséptico o desinfectante.

Al intentar relacionar esta distribución de microorganismos en cada desinfectante o antiséptico respecto al antibiograma, no se pudo calcular una ecuación de regresión logística porque ninguna se ajustaba de forma adecuada. Por tanto, no encontramos relación directa entre la susceptibilidad a los antisépticos o desinfectantes medida de esta forma cualitativa y la resistencia antibiótica

### **Analisis multivariantes: Regresión múltiple**

#### a) Regresión Lineal múltiple

Tabla 31.

<b>Coefficientes</b>					
<b>Modelo</b>	<b>Coefficientes no estandarizados</b>		<b>Coefficientes estandarizados</b>	<b>t</b>	<b>Significación</b>
	<b>B</b>	<b>Error típico</b>	<b>Beta</b>		
<b>Constante</b>	6.410	0.432		14.829	< 0.001
<b>Desinfectantes</b>	-0.193	0.049	-0.132	-3.975	< 0.001
<b>ATM</b>	1.012	0.275	0.147	3.680	< 0.001
<b>Microorganismos</b>	-0.11	0.058	-0.077	-1.918	0.05

Con las tres variables (microorganismos, desinfectantes o antisépticos y antibióticos) hemos hallado una Regresión Lineal Múltiple para controlar todas las

variables a la vez. El Aztreonam es el único antibiótico significativo, por ello es el único que aparece en nuestra tabla.

Según esto, la dilución de los antisépticos o desinfectantes aumentaría cuando el microorganismo fuera resistente al ATM. Al pasar el microorganismo de sensible a resistente al ATM, la dilución aumentará un número. La sensibilidad o resistencia a los demás antibióticos, no afecta al aumento o disminución de la dilución.

Este resultado se corresponde a las tablas de resultados anteriormente citadas, que hablan de una hipótesis contraria a la que nosotros anunciábamos al comienzo, por tanto, los microorganismos resistentes al antibiótico, necesitarán unas diluciones menores de desinfectante para conseguir el efecto bacteriostático. Aunque el ajuste global de la ecuación es muy deficiente ya que su  $R^2 = 0.032$ .

#### b) Regresión Logística

Haciendo una Regresión Logística para predecir el resultado sensible/resistente al ATM, en función del microorganismo implicado y la dilución de los antisepticos o desinfectantes, hallamos resultados muy parejos. Por esto, y por resultar poco práctico en la clínica diaria, no hacemos más hincapié en estos datos.

## B)-EFECTO BACTERICIDA-

***B.1: El efecto bactericida sobre modelo instrumental: Endodoncias*****Análisis univariante:**

Comenzamos con un análisis por microorganismo y producto desinfectante:

Tabla 32.

	OPA	POVIDONA YODADA	CLORHEXIDINA	CLORURO DE BENZALCONIO
<b>P.aeruginosa</b> n=67: 43,2%				
<b>X±SD</b>	5,03±0,64	2,63±0,65	4,11±0,71	4,84±0,59
<b>Mediana</b>	5,2	2,72	4,12	5
<b>75 percentil</b>	5,4	3,1	4,54	5,23
<b>Enterobacterias</b> n=72: 46,5%				
<b>X±SD</b>	4,94±0,51	2,98±0,78	4,44±0,82	4,51±0,69
<b>Mediana</b>	5,1	2,94	4,73	4,56
<b>75 percentil</b>	5,23	3,5	5,1	5,1
<b>OTROS BNF</b> n=16: 10,3%				
<b>X±SD</b>	4,36±0,82	3,47±1,45	3,94±1,09	4,47±0,75
<b>Mediana</b>	4,68	3,1	4,24	4,68
<b>75 percentil</b>	5	4,87	4,77	5

Como podemos apreciar en la tabla, con *P. aeruginosa* el menor efecto bactericida lo encontramos cuando utilizamos Povidona yodada, y el mayor con OPA.



Las enterobacterias presentan unas medias semejantes cuando utilizamos OPA, Clorhexidina y Cloruro de benzalconio, y una media menor cuando usamos Povidona yodada.

Con otros microorganismos BNF, el efecto bactericida ronda una media de 4.

Si analizamos esta misma tabla centrándonos en los biocidas observamos que con OPA hallamos un efecto bactericida de 5 con *P. aeruginosa* y enterobacterias, y menor con otros microorganismos BNF.

Con Povidona yodada la media es mucho menor: 2,63 para *P. aeruginosa* y 2,98 para enterobacterias, siendo algo mayor para otros BNF.

Al observar los datos correspondientes a la Clorhexidina, apreciamos un menor efecto bactericida frente a otros BNF que frente a *P. aeruginosa* y enterobacterias.

Finalmente, con Cloruro de benzalconio, sus medias son semejantes con todos los microorganismos: 4,5.

### **Análisis bivalente:**

Comparando el producto y el antibiograma con el efecto bactericida, encontraríamos los siguientes resultados, que muestran la relación entre el efecto bactericida de los desinfectantes y las resistencias antibióticas de los microorganismos.

Del mismo modo que en tablas anteriores, en rojo se muestran los datos significativos o casi significativos que estarían a favor de nuestra teoría y en azul, en contra de la misma.

La N total para este apartado es de 164, mostrándose a continuación las N parciales en porcentaje, por grupos (cocos, enterobacterias y BNF). Las N menores

de 6 son consideradas no determinables, ya que hablaríamos de una población pequeña. Con una raya, aparecerán los casos donde no obtuvimos muestras.

#### a)OPA

Tabla 33.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,8	0,7	32%	5	0,4	81%
		R	4,9	0,5	68%	5	0,6	19%
	BNF	S	5	0,7	100%	4,9	0,7	100%
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Total	S	4,9	0,7	69%	5	0,6	92%
		R	4,9	0,5	31%	5	0,6	8%

ND: No determinable: N < 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5	0,5	19%	ND	ND	ND
		R	5	0,5	81%	5	0,6	100%
	BNF	S	5	0,7	48%	4,9	0,7	60%
		R	5	0,7	52%	5	0,7	40%
	Total	S	4,9	0,7	35%	4,9	0,6	36%
		R	4,9	0,6	65%	4,9	0,6	64%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,7	0,7	40%	4,9	0,5	52%
		R	5	0,3	60%	4,9	0,6	48%
	BNF	S	5	0,5	35%	4,9	0,6	56%
		R	4,9	0,7	65%	5	0,8	44%
	Total	S	4,8	0,7	37%	4,9	0,6	54%
		R	5	0,6	63%	5	0,7	46%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,7	0,8	26%	ND	ND	ND
		R	5	0,5	74%	4,9	0,6	100%
	BNF	S	5	0,6	46%	4,7	0,8	22%
		R	4,9	0,7	64%	5	0,6	78%
	Total	S	4,9	0,7	37%	4,8	0,7	15%
		R	4,9	0,6	63%	4,9	0,6	85%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,1	0,2	14%	4,9	0,5	40%
		R	4,9	0,6	86%	4,9	0,6	60%
	BNF	S	4,8	0,7	38%	5	0,7	48%
		R	5	0,7	62%	4,9	0,7	52%
	Total	S	4,9	0,7	28%	5	0,6	44%
		R	4,9	0,6	72%	4,9	0,7	56%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
OPA	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,9	0,5	48%	—	—	—
		R	4,9	0,6	52%	—	—	—
	BNF	S	5	0,7	56%	—	—	—
		R	4,9	0,7	44%	—	—	—
	Total	S	4,9	0,6	53%	—	—	—
		R	4,9	0,6	47%	—	—	—

ND: No determinable: N < 6

Tabla 34.

DESINFECTANTE: OPA			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,855	0,722	0,84
CEFALOTINA	0,795	0,393	<0,001
LEVOFLOXACINA	0,939	0,775	0,469
IMIPENEM	0,904	0,959	0,81
TOBRAMICINA	0,121	0,346	0,019
CEFTAZIDIMA	0,893	0,858	0,858
GENTAMICINA	0,409	0,137	0,093
AMICACINA	0,838	0,529	0,219
FOSFOMICINA	0,839	0,468	0,1
TAZOBACTAN	0,687	0,612	0,905
AZTREONAM	0,718	0,832	0,975
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

Con este desinfectante, no hallamos ningún dato significativo.

B)Clorhexidina

Tabla 35.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,3	1,1	24%	4,5	0,7	82%
		R	4,4	0,7	76%	4,8	0,6	18%
	BNF	S	4,1	0,7	100%	4,1	0,7	100%
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Total	S	4,1	0,8	69%	4,3	0,7	92%
		R	4,5	0,7	31%	4,8	0,6	8%

ND: No determinable: N < 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,1	1,3	19%	ND	ND	ND
		R	4,5	0,7	81%	4,5	0,8	100%
	BNF	S	4	0,7	48%	4,1	0,8	60%
		R	4,2	0,7	52%	4,1	0,6	40%
	Total	S	4	0,9	35%	4,1	0,8	36%
		R	4,3	0,7	65%	4,4	0,8	64%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,2	1	40%	4,5	0,7	52%
		R	4,6	0,6	60%	4,6	0,7	48%
	BNF	S	4,3	0,6	35%	4,1	0,6	56%
		R	4	0,7	65%	4,1	0,9	44%
	Total	S	4,3	0,8	37%	4,2	0,6	54%
		R	4,3	0,7	63%	4,4	0,8	46%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,1	1,2	26%	ND	ND	ND
		R	4,5	0,7	74%	4,5	0,8	100%
	BNF	S	4,2	0,8	46%	4,2	0,7	22%
		R	4,1	0,6	64%	4,1	0,7	78%
	Total	S	4,2	0,9	37%	4,1	0,7	15%
		R	4,3	0,7	63%	4,3	0,8	85%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,2	0,9	14%	4,6	0,5	40%
		R	4,6	0,7	86%	4,5	1	60%
	BNF	S	4	0,6	38%	3,9	0,7	48%
		R	4,1	0,7	62%	4,3	0,7	52%
	Total	S	4	0,7	28%	4,2	0,7	44%
		R	4,4	0,7	72%	4,4	0,8	56%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Clorhexidina	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	0,5	48%	—	—	—
		R	4,4	0,9	52%	—	—	—
	BNF	S	4	0,7	56%	—	—	—
		R	4,2	0,7	44%	—	—	—
	Total	S	4,2	0,7	53%	—	—	—
		R	4,3	0,8	47%	—	—	—

ND: No determinable: N &lt; 6

Tabla 36

DESINFECTANTE: Clorhexidina			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,098	0,532	0,238
CEFALOTINA	0,194	0,003	<0,001
LEVOFLOXACINA	0,034	0,232	0,483
IMIPENEM	0,367	0,473	0,538
TOBRAMICINA	0,858	0,098	0,008
CEFTAZIDIMA	0,524	0,001	0,38
GENTAMICINA	0,296	0,352	0,15
AMICACINA	0,187	0,764	0,039
FOSFOMICINA	0,066	0,044	0,422
TAZOBACTAN	0,542	0,001	0,055
AZTREONAM	0,735	0,011	0,405
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

La Clorhexidina muestra una asociación significativa con la Levofloxacina y casi significativa con el Sulfametoxazol trimetoprim y la Fosfomicina. Todos estos casos estarían en contra de nuestra teoría puesto que las cepas resistentes presentan mayor efecto bactericida que las sensibles.

## c)Povidona yodada.

Tabla 37.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	2,9	0,8	24%	3	0,8	82%
		R	3,1	0,8	76%	3	0,6	18%
	BNF	S	2,9	0,9	100%	3	1	100%
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Total	S	2,9	0,9	69%	3	0,9	92%
		R	3,1	0,8	31%	3	0,6	8%

ND: No determinable: N &lt; 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	2,7	0,7	19%	ND	ND	ND
		R	3,1	0,8	81%	3	0,8	100%
	BNF	S	3,2	1,1	48%	3,1	1	60%
		R	2,7	0,8	52%	2,6	0,7	40%
	Total	S	3	1	35%	3,1	1	36%
		R	2,9	0,8	65%	2,9	0,8	64%

ND: No determinable: N &lt; 6



Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	2,9	0,8	40%	3,1	0,8	52%
		R	3,1	0,8	60%	3	0,9	48%
	BNF	S	2,9	0,8	35%	3,2	1	56%
		R	3,1	0,8	65%	2,7	0,9	44%
	Total	S	3	0,9	37%	3,1	0,9	54%
		R	3	0,9	63%	2,8	0,9	46%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	2,9	0,9	26%	ND	ND	ND
		R	3,1	0,8	74%	3	0,8	100%
	BNF	S	3,3	1	46%	3,1	1,1	22%
		R	2,6	0,7	64%	2,9	0,9	78%
	Total	S	3,2	1	37%	3,1	1	15%
		R	2,9	0,8	63%	3	0,9	85%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3	0,7	14%	2,9	0,6	40%
		R	3	0,8	86%	3	0,8	60%
	BNF	S	2,9	1,1	38%	3,2	1,1	48%
		R	2,9	0,9	62%	2,7	0,8	52%
	Total	S	3	1	28%	3,1	1	44%
		R	3	0,9	72%	2,8	0,8	56%

ND: No determinable: N < 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Povidona yodada	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	3,1	0,7	48%	—	—	—
		R	2,9	0,9	52%	—	—	—
	BNF	S	3,1	1,1	56%	—	—	—
		R	2,7	0,7	44%	—	—	—
	Total	S	3,1	1	53%	—	—	—
		R	2,8	0,8	47%	—	—	—

ND: No determinable: N < 6

Tabla 38.

DESINFECTANTE: Povidona yodada			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,198	0,501	0,663
CEFALOTINA	0,939	0,71	<0,001
LEVOFLOXACINA	0,7	0,695	0,006
IMIPENEM	0,227	0,395	0,363
TOBRAMICINA	0,813	0,981	0,049
CEFTAZIDIMA	0,059	0,524	0,201
GENTAMICINA	0,111	0,956	0,003
AMICACINA	0,556	0,847	0,682
FOSFOMICINA	0,959	0,667	0,928
TAZOBACTAN	0,07	0,99	0,03
AZTREONAM	0,027	0,693	0,502
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

Con la Povidona yodada hallamos 3 casos a favor de nuestra teoría (el efecto bactericida es menor con las cepas rsistentes) aunque tan solo el caso frente al Aztreonam es significativo.

## d)Cloruro de benzalconio

Tabla 39.

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	0,8	24%	4,5	0,7	82%
		R	4,6	0,7	76%	4,8	0,5	18%
	BNF	S	4,8	0,5	100%	4,8	0,6	100%
		R	ND	ND	ND	—	—	—
	Total	S	4,8	0,6	69%	4,7	0,7	92%
		R	4,7	0,7	31%	4,8	0,5	8%

ND: No determinable: N &lt; 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	0,8	19%	ND	ND	ND
		R	4,6	0,7	81%	4,6	0,7	100%
	BNF	S	4,9	0,5	48%	4,8	0,6	60%
		R	4,8	0,7	52%	4,8	0,6	40%
	Total	S	4,8	0,6	35%	4,8	0,6	36%
		R	4,7	0,7	65%	4,7	0,7	64%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	0,8	40%	4,5	0,7	52%
		R	4,6	0,6	60%	4,7	0,7	48%
	BNF	S	4,9	0,5	35%	4,8	0,6	56%
		R	4,8	0,6	65%	4,9	0,6	44%
	Total	S	4,7	0,7	37%	4,6	0,6	54%
		R	4,7	0,6	63%	4,8	0,7	46%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,6	0,7	26%	ND	ND	ND
		R	4,6	0,7	74%	4,6	0,7	100%
	BNF	S	4,9	0,5	46%	4,8	0,5	22%
		R	4,7	0,6	64%	4,8	0,6	78%
	Total	S	4,8	0,6	37%	4,7	0,5	15%
		R	4,6	0,7	63%	4,7	0,7	85%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,3	0,8	14%	4,5	0,6	40%
		R	4,6	0,7	86%	4,6	0,7	60%
	BNF	S	4,7	0,6	38%	4,9	0,5	48%
		R	4,9	0,5	62%	4,8	0,6	52%
	Total	S	4,6	0,7	28%	4,7	0,6	44%
		R	4,7	0,6	72%	4,7	0,6	56%

ND: No determinable: N &lt; 6

Desinfectante	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Cloruro de Benzalconio	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,5	0,6	48%	—	—	—
		R	4,5	0,8	52%	—	—	—
	BNF	S	4,8	0,6	56%	—	—	—
		R	4,9	0,5	44%	—	—	—
	Total	S	4,7	0,6	53%	—	—	—
		R	4,7	0,7	47%	—	—	—

ND: No determinable: N &lt; 6

Tabla 40.

DESINFECTANTE: Cloruro de Benzalconio			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,073	0,504	0,051
CEFALOTINA	0,108	0,004	<0,001
LEVOFLOXACINA	0,967	0,18	0,576
IMIPENEM	0,105	0,003	0,127
TOBRAMICINA	0,719	0,004	0,48
CEFTAZIDIMA	0,048	0,011	0,814
GENTAMICINA	0,276	0,021	0,291
AMICACINA	0,225	0,015	0,28
FOSFOMICINA	0,101	0,005	0,756
TAZOBACTAN	0,587	0,003	0,395
AZTREONAM	0,587	0,002	0,278
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

Este desinfectante muestra los dos tipos de asociación: a favor de nuestra teoría cuando lo enfrentamos al Sulfametoxazol trimetoprim, y en contra cuando lo hacemos frente a la Ceftazidima y Fosfomicina, siendo la Ceftazidima la única que alcanza una  $p < 0,05$ .

Con los datos de las tablas anteriores, podemos asegurar que la resistencia a los diferentes antibióticos tiene poca relevancia cuando buscamos una variación en la sensibilidad a los desinfectantes, ya que ésta no varía porque los microorganismos sean resistentes a los antibióticos.

Tabla 41.

DESINFECTANTE/ ANTIBIOTICO	SXT	CF	LEVO	IPM	NN	CAZ	GM	AN	FO	TZP	ATM	TEC
OPA												
CLORX.	r-		R-						r-			
CLOR.BENZAL.	r+					R-			r-			
POVI.						r+				r+	R+	

SXT: Sulfametoxazol trimetoprim;CF: Cefalotina;LEVO: Levofloxacin;a;IPM: Imipenem  
;NN: Tobramicina;CAZ: Ceftazidima;GM: Gentamicina;AN: Amicacina  
;FO: Fosfomicina ;TZP: Tazobactan;ATM: Aztreonam;TEC: Teicoplanina  
CLORX:Clorhexidina; CLOR.BENZAL:Cloruro de benzalconio;POVI:Povidona yodada; STE:Sterilium.

R+: Significativo a favor de la teoría      R-: Significativo en contra de la teoría

r+: casi significativo a favor de la teoría ( $p < 0.1$  pero  $> 0.05$ )<sup>84</sup>    r-: casi significativo en contra de la teoría

Por desinfectante tenemos lo siguiente:

Por desinfectante: observamos que OPA no aporta datos significativos o casi significativos.

Con la Clorhexidina todos ellos apuntan en contra de nuestra teoría inicial, siendo la Levofloxacin;a la única significativa.

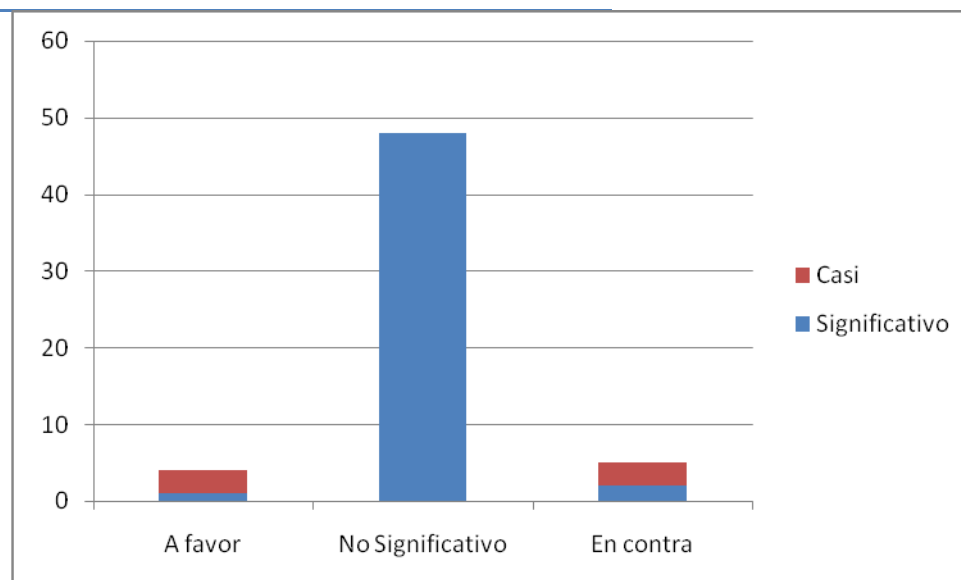
El Cloruro de Benzalconio posee tres casos a reflejar, dos de ellos en contra y uno a favor de nuestra teoría que además es el único significativo y que corresponde a la Cefotaxima.

En el caso de la Povidona yodada, todos los casos resaltados son a favor de nuestra teoría, aunque tan sólo frente al Aztreonam es significativo.

Los antibióticos: Sulfametoxazol trimetoprim, Levofloxacin, Cefotaxima, Fosfomicina, Tazobactam y Aztreonam, son los únicos que aportan datos relevantes.

Gráfica 2.

	Significativo	Casi
<b>A favor</b>	1	3
<b>No Significativo</b>	48	
<b>En contra</b>	2	3



**Análisis multivariante:**

Realizamos un estudio multivariante enfrentando cuatro productos desinfectantes frente a resistencias antibióticas.

Si se toma como punto de partida lo que podría ser una resistencia al desinfectante, es decir, efecto bactericida sobre portagérmenes  $< 3,5 \log_{10}$  de reducción de los microorganismos, en función del producto desinfectante y la resistencia antibiótica a los distintos fármacos, no se obtuvo ninguna ecuación de regresión logística con buen ajuste, aunque dos desinfectantes (Povidona yodada y Clorhexidina) están próximos a la significación:

Si se toma como punto de corte de la variable dependiente  $3,5 \log_{10}$  del efecto bactericida :  $\geq 3,5$ =Sensible;  $< 3,5$ = Resistente, es decir, dando el valor 1 a una reducción logarítmica  $< 3,5$  y 0 a una  $\geq 3,5$  se obtienen las siguientes ecuaciones:

R/S de la Povidona yodada:  $P/1-P = 0,36 \cdot \text{Aztreonam} - 0,87 \cdot \text{Sulfametoxazol trimetoprim}$

Dando la OR del Aztreonam =1,9 y la OR del Sulfametoxazol trimetoprim=0,41

Es decir, la resistencia a la Povidona yodada depende directamente de microorganismos resistentes al Aztreonam (OR casi de 2) e inversamente de la resistencia al Sulfametoxazol trimetoprim (OR= 0,4). Por lo que parece que el Aztreonam tiene algún mecanismo de acción común con la Povidona yodada, puesto que al aumentar la resistencia al Aztreonam aumenta la resistencia al desinfectante.

Pero no se puede afirmar con rotundidad este hallazgo puesto que el ajuste no alcanza la significancia estadística.



R/S a la Clorhexidina:  $P/1-P = 0,28 - 0,97 \text{ Imipenem} + 0,77 \cdot \text{Aztreonam} - 0,99 \text{ Fosfomicina}$

Es decir, la resistencia a la Clorhexidina se asocia directamente a la resistencia al Aztreonam (OR 2,16) mientras que la resistencia al Imipenem y a la Fosfomicina actúan como factores de protección (OR<1)

Pero si se toma como punto de corte para considerar sensible o resistente a un desinfectante, un efecto bactericida semejante al utilizado en el portagérmenes europeo (liso, más fácil de desinfectar) es decir,  $5 \log_{10}$  de reducción de microorganismos ya se obtienen ajustes adecuados tanto desde el punto de vista global como según los desinfectantes:

Global(punto de corte=  $5 \log_{10}$ ):  $\geq 5 \log = 0$  y  $< 5 \log = 1$

R/S a todos los desinfectantes=  $P/1-P = 2,2 + 0,198 \cdot \text{Desinfectate} + 0,357 \cdot \text{Sulfametoxazol trimetoprim} - 0,52 \cdot \text{Ceftazidima} - 0,45 \cdot \text{Amikacina} - 0,54 \cdot \text{Fosfomicina}$ .

Tabla 42.

Variable	OR	Lim inferior	Lim superior
Desinfectante	1,2	1,05	1,4
SULFAMETX.TRIM.	1,4	0,99	2,1
CEFTAZIDIMA	0,59	0,42	0,83
AMIKACINA	0,63	0,41	0,98
POSFOMICINA	0,58	0,41	0,83

SULFAMENTX.TRIM.=Sulfametoxazol Trimetoprim

Como se aprecia en la tabla de OR, solo el desinfectante y Sulfametoxazol trimetoprim son significativos como factores de riesgo. Los otros tres antibióticos también son significativos pero actúan como factores de protección, es decir, su resistencia se asocia con un menor efecto bactericida.

En vez de utilizar una variable para todos los desinfectantes, dado que ha resultado significativa, dividiremos la muestra por desinfectantes, para comprobar si lo anteriormente obtenido se mantiene con los diferentes productos.

Las ecuaciones según el desinfectante (punto de corte 5 log10) son las siguientes:

#### 1) OPA:

$P/1-P = -1,93 + 0,62 \cdot \text{Sulfametoxazol trimetoprim} - 0,78 \cdot \text{Tobramicina} - 0,58 \cdot \text{Ceftazidima} - 0,79 \cdot \text{Fosfomicina}.$

Tabla 43.

Variable	OR	Lim inferior	Lim superior
SULFAMETX.TRIM.	1,86	0,89	3,87
CEFTAZIDIMA	0,45	0,23	0,89
AMIKACINA	0,56	0,28	1,1
FOSFOMICINA	0,45	0,23	0,91

Solo la resistencia a un antibiótico se asocia a una menor sensibilidad al desinfectante OPA, la resistencia al SXT (OR 1,8) aunque como se aprecia, el límite inferior es <1, lo que indica que no es significativo con  $p < 0,05$ , aunque tiende a ello. Además, es necesario para el buen ajuste de la ecuación.

Los otros tres antibióticos son factores de protección (2 significativos Ceftazidima y fosfomicina, mientras que amikacina es casi significativo, pero necesario para un mejor ajuste), lo que va en contra de la teoría inicial.

#### 2) Povidona yodada:

$P/1-P = -15,9 + 18,5 \cdot \text{Tazobactan} \rightarrow$  Ajusta mal la ecuación.

OR Tazobactan > 1000 (No es valorable)

### 3) Clorhexidina:

$P/1-P = 3,04 + 1,4 \cdot \text{microorganismo} + 1,26 \cdot \text{Sulfametoxazol trimetoprim} - 1,01 \cdot \text{Levofloxacin} - 1,14 \cdot \text{Fosfomicina} - 1,22 \cdot \text{Tazobactan}.$

Tabla 44.

Variable	OR	Lim inferior	Lim superior
Microorganismo	4,1	1,54	10,7
SULFAMETX.TRIM.	3,54	1,22	10,3
LEVOFLOXACINA	0,36	0,14	0,92
FOSFOMICINA	0,32	0,12	0,84
TAZOBACTAN	0,3	0,13	0,67

Hay dos variables claves asociadas a una disminución de la susceptibilidad a la Clorhexidina, el tipo de microorganismo y la resistencia a Sulfametoxazol trimetoprim (OR 3,5). En cambio la resistencia a otros antibióticos como Levofloxacin, Fosfomicina y Tazobactan actúan como factores de protección (OR 0,3-0,4).

### 4) Cloruro de benzalconio:

$P/1-P = 1,49 - 0,88 \cdot \text{Ceftazidima}$

OR= 0,41 (0,22-0,77)

Solo un antibiótico entra en la ecuación de menor susceptibilidad al Cloruro de benzalconio, la Ceftazidima, pero también en sentido inverso a lo previsto, ya que su resistencia se asocia a una mayor susceptibilidad al desinfectante.

Como tabla resumen de los coeficientes Beta y sus OR correspondientes en las ecuaciones de regresión logística que relacionan la susceptibilidad a los desinfectantes (punto de corte  $<5$ =Resistente y  $\geq 5$ =sensible) con la resistencia a los antibióticos (antibiograma) se tiene la siguiente, en la que solo se incluyen los antibióticos que han obtenido significación estadística o son importantes en el ajuste de la ecuación de regresión logística:

Tabla 45: Tabla resumen de los coeficientes Beta y sus OR correspondientes en las ecuaciones de regresión logística.

Ab	Desinfectante			
	OPA	Povidona Yodada	Clorhexidina	Cl.Benzalconio
<b>SULFAMETX.TRIM.</b>	<b>+0,62</b> 1,86 (0,89-3,87)	-----	<b>+1,26</b> 3,54 (1,22-10,3)	-----
<b>TOBRAMICINA</b>	-0,78 0,45 (0,23-0,89)	-----	-----	-----
<b>CEFTAZIDIMA</b>	-0,58 0,56 (0,28-1,1)	-----	-----	-0,88 0,41 (0,22-0,77)
<b>FOSFOMICINA</b>	-0,79 0,45 (0,23-0,91)	-----	-1,14 0,32 (0,12-0,84)	-----
<b>TAZOBACTAN</b>	-----	+18,5 (no valorable)	-1,22 0,3 (0,13-0,67)	----
<b>LEVOFLOXACINA</b>	-----	-----	-1,01 0,36 (0,14-0,92)	-----

Como casos a favor de nuestra teoría tenemos los OR con signo positivo. En contra, los que tienen signo negativo. De esto deducimos que de 10 casos, 3 son a favor y 7 en contra de nuestra teoría inicial, y por tanto presentan una mayor susceptibilidad a los desinfectantes, o lo que es lo mismo, la mayoría de las resistencias a antibióticos actúan como factores de protección a la resistencia a los desinfectante.

**B.2: El efecto bactericida sobre modelo instrumental: Envejecimiento****Análisis bivariante:**

Realizamos experimentos semejantes el apartado anterior, con cepas ATCC y luego con una selección de los microorganismos más resistentes a los desinfectantes.

A continuación mostramos una comparación del efecto bactericida de los cuatro desinfectantes frente a tres cepas ATCC y a los 164 microorganismos recientemente aislados de enfermos de UCI.

Tabla 46.

	OPA	Betadine	Clorhexidina	Cl. Benzalconio
<b>P. aeruginosa</b> (n=67: 43,2%) X±SD	5,03±0,64	2,63±0,65	4,11±0,71	4,84±0,59
<b>Enterobacterias</b> (n=72: 46,5%) X±SD	4,94±0,51	2,98±0,78	4,44±0,82	4,51±0,69
<b>Otros</b> (n=16: 10,3%) X±SD	4,36±0,82	3,47±1,45	3,94±1,09	4,47±0,75
<b>Global</b> (n=155: 100%) X±SD	4,93±0,64	2,88±0,86	4,25±0,83	4,65±0,67
<b>ATCC</b> (n=3)* X	>5,5	4,7	>5,5	>5,5

\*4 repeticiones con cada microorganismo ATCC.

En esta tabla se presenta el efecto bactericida de cada producto en relación con los 164 microorganismos. Puede observarse que el producto que presenta más eficacia es OPA, aunque las diferencias no son significativas respecto de Cloruro de Benzalconio y Clorhexidina, pero si en relación con la Povidona yodada, que es significativamente menos eficaz que los otros tres productos estudiados. Esto

también puede apreciarse con las cepas estándar, ya que solo con Povidona yodada sobreviven microorganismos en 10 minutos, de ahí que se muestre la media con su desviación estándar, pero en el resto de los productos no se puede calcular ésta, al dejar cero microorganismos en las muestras correspondientes a todos los casos. Si comparamos las medias de los 164 microorganismos, recientemente aislados, respecto de las cepas patrón, se obtienen diferencias significativas en los 4 productos, ya que las cepas recién aisladas de enfermos son siempre más resistentes que las ATCC.

En la siguiente tabla podemos apreciar un estudio bivalente del efecto bactericida frente al desinfectante y microorganismos con mayor resistencia, ya que los cuatro biocidas presentan una reducción menor de  $3,5 \log_{10}$ , en 10 minutos (equivalente a resistencia al desinfectante):

Tabla 47.

	OPA	Betadine	Clorhexidina	Cl. Benzalconio
<b>N (% de 155)</b>	10 (6,4%)	122 (78,7%)	24 (15,5%)	13 (8,4%)
<b>X<math>\pm</math>SD</b>	3 $\pm$ 0,22	2,54 $\pm$ 0,56	2,89 $\pm$ 0,74	3,18 $\pm$ 0,27
<b>Mediana</b>	3	2,7	3,21	3,2
<b>75 percentil</b>	3,26	3	3,32	3,44
<b>MICROORGANISMOS:</b>				
<b>P. aeruginosa</b>	4	61	11	3
<b>Enterobacterias</b>	3	52	10	8
<b>Otras</b>	3	9	3	2

Los microorganismos que no superan el test bactericida en 10 minutos, es decir, aquellos con una reducción menor de  $3,5 \log_{10}$  (el punto de corte de este test con portagérmenes rugosos) se incluían en la tabla 47.

En la siguiente tabla (Tabla 48), podemos apreciar el aumento de la susceptibilidad de los microorganismos a 4 desinfectantes por envejecimiento en el laboratorio en comparación con las cepas ATCC:

Tabla 48.

	Muestra tras el aislamiento		Muestra envejecida		Cepas ATCC
	n=16		n = 16		n = 3 (x4)
<b>OPA</b>	3,51±0,65	**	4,76±0,58	**	5,5
<b>Betadine</b>	2,84±1,25	*	3,27±0,99	NS	3,4±0,63
<b>Clorhexidina</b>	3,67±0,98	**	4,37±0,66	**	5,5
<b>Cl.Benzalconio</b>	4,44±0,58	**	4,93±0,42	*	5,5

\*= p<0,05; \*\*= p<0,01; NS= p>0,1 (Diferencias no significativas)

Los 10 microorganismos que no superan 3,5 de reducción logarítmica con OPA y la mitad de los que presentan una reducción logarítmica menor de 4,5 con dicho producto, se seleccionan para la prueba de envejecimiento de las cepas en el laboratorio, mediante 4 resiembras, una por semana. Los microorganismos seleccionados difieren en sus proporciones de Pseudomonas, Enterobacterias y “otros” de los 155 iniciales, ya que aumenta su representación (56% versus 43%) y disminuye la de Enterobacterias (31% versus 46%). Tras el envejecimiento se estudia el efecto bactericida de los 4 productos y los resultados se expresan en la tabla 38. Como puede observarse, existen incrementos significativos en la susceptibilidad respecto de los valores que mostraban antes de envejecer, tanto en OPA como en los otros 3 productos, tendiendo a los resultados de las cepas ATCC, aunque presentando, aun, diferencias significativas con ellas (excepto en Povidona yodada, con la que los microorganismos envejecidos se comportan exactamente igual a las cepas ATCC). Con un mayor número de pases, estas diferencias serán disminuidas notablemente.

Tabla 49: Cambio en la susceptibilidad antibiótica tras el envejecimiento de los microorganismos en el laboratorio de las 16 cepas.

<b>Amikacina</b>	<b>S a R: 1 microorganismo (P.aeruginosa)</b>
	R a S: 0
<b>Gentamicina</b>	S a R: 0
	R a S: 1 microorganismo (P.aeruginosa)
<b>Tazobactam</b>	S a R: 1 microorganismo (Enterobacter)
	R a S: 0
<b>Aztreonam</b>	S a R: 0
	R a S: 1 microorganismo (P.aeruginosa)
<b>Ceftazidima</b>	S a R: 2 microorganismos (A.baumannii)
	R a S: 0
<b>Fosfomicina</b>	S a R: 5 microorganismos (4 P.aeruginosa y 1 A.baumannii)
	R a S: 0

El resto de los antibióticos no cambian de Sensible a Resistente o viceversa, en los 16 microorganismos.

#### Resumen:

% cambio de S a R: 8/176 casos posibles= 4,5%

% cambio de R a S: 4/176 casos posibles= 2,2%

Permanecen sin cambios: 164/176 casos posibles=93,3%

También se ha valorado si el cambio de susceptibilidad en las cepas envejecidas se extiende a los antibióticos. Para ello se comparan los antibiogramas de las 16 cepas antes y después desde envejecer (tabla 49). Se observa un cambio de sensible a resistente en 4,5 % de los casos posibles, y un cambio en sentido contrario en solo el 2,2% de los casos, mientras que la mayoría (93%) permanece sin cambios. Así pues el envejecimiento apenas afecta a la sensibilidad antibiótica, y en el caso de modificarse, es más frecuente el cambio hacia un aumento de la resistencia que hacia un aumento de la sensibilidad, al contrario de lo que ocurriría con los desinfectantes.



Por tanto, las pruebas que repitamos con una cepa recién aislada del paciente, se irán pareciendo paulatinamente, a los resultados obtenidos con muestras ATCC, que, por otra parte, difiere su comportamiento significativamente con respecto a las cepas que colonizan a los pacientes en la práctica. Por esta razón, a más repeticiones de una prueba, o cuando utilicemos cepas ATCC, obtendremos resultados más favorables a los desinfectantes de lo que lo son en realidad, a pesar de que su antibiograma se muestre igual en cepas envejecidas o recién aisladas.

Esto remarca, una vez más, que no existe asociación en los mecanismos de acción de resistencia/susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos y a los desinfectantes.

***B.3: El efecto bactericida en piel o similar: Desinfectantes con base alcohólica*****Análisis univariante:**

Al realizar el efecto bactericida (reducción logarítmica) de los diferentes antisépticos con base alcohólica frente al conjunto de microorganismos observamos los datos reflejados en la tabla 40:

Tabla 50.

Antiséptico	X	SD
Sterilium	4,83	1,24
SAM	4,7	1,81

La reducción logarítmica media de ambos es muy similar por lo que no existen diferencias significativas entre las dos soluciones alcohólicas.

**Análisis bivariante:**

Comparando el efecto bactericida en relación al antiséptico y al microorganismo y al antibiograma (ANOVA), tenemos las siguientes tablas.

En rojo se muestran los datos significativos o casi significativos que estarían a favor de nuestra teoría y en azul, en contra de la misma.

La N total para este apartado es de 109, mostrándose a continuación las N parciales en porcentaje, por grupos (cocos, enterobacterias y BNF). Las N menores de 6 son consideradas no determinables, ya que hablaríamos de una población pequeña. Con una raya, aparecerán los casos donde no obtuvimos muestras.

## a) Sterilium

Tabla 51.

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	3,3	1,2	94%	3,3	1,2	94%
		R	3,4	—	6%	3,1	—	6%
	Enterobacterias	S	5,1	0,8	50%	5,2	0,9	23%
		R	5,4	1	50%	5,2	1	77%
	BNF	S	4,8	0,7	22%	—	—	—
		R	5,2	1,2	78%	5,1	1	100%
	Total	S	4,5	1,2	48%	4,1	1,4	28%
		R	5,3	1,1	52%	5,1	1	72%

ND: No determinable: N &lt; 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,3	0,8	81%	5,3	0,9	100%
		R	4,8	1,4	19%	ND	ND	ND
	BNF	S	5	1,2	68%	5,5	1	40%
		R	5,1	1	32%	5,1	1	60%
	Total	S	5,2	0,9	77%	5,3	0,9	77%
		R	5	1,2	23%	5,1	1	23%

ND: No determinable: N &lt; 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,2	0,9	61%	5,3	0,9	81%
		R	5,3	0,9	39%	5,1	1	19%
	BNF	S	5,2	1,2	50%	5,1	1,1	70%
		R	5,1	0,9	50%	5,3	1,1	30%
	Total	S	5,2	1	57%	5,2	0,9	77%
		R	5,2	0,9	43%	5,2	1,1	23%

ND: No determinable: N &lt; 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,4	0,6	64%	5,3	1	80%
		R	5,2	1	36%	5,3	0,8	20%
	BNF	S	5	1,3	58%	5,3	1	71%
		R	5,3	0,7	42%	5	1,2	29%
	Total	S	5,3	0,9	62%	5,3	1	76%
		R	5,2	0,9	38%	5,2	1	24%

ND: No determinable: N &lt; 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,2	1	91%	5,3	0,9	81%
		R	5,1	0,7	9%	5,1	0,6	19%
	BNF	S	5,2	1	76%	4,9	1,1	48%
		R	5	0,7	24%	5,3	1	52%
	Total	S	5,2	1	86%	5,2	1	70%
		R	5,1	0,7	14%	5,2	0,9	30%

ND: No determinable: N &lt; 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
Sterilium	Cocos	S	—	—	—	3,3	1,2	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,2	1	70%	—	—	—
		R	5,4	0,8	30%	—	—	—
	BNF	S	4,8	1,2	37%	—	—	—
		R	5,2	1	63%	—	—	—
	Total	S	5,1	1	59%	3,3	1,2	100%
		R	5,2	0,9	41%	—	—	—

ND: No determinable: N < 6

Tabla 52.

ANTISÉPTICO: Sterilium			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,506	0,003	0,891
CEFALOTINA	0,86	<0,001	0,848
LEVOFLOXACINA	0,483	0,949	0,186
IMIPENEM	0,609	0,882	0,713
TOBRAMICINA	0,963	0,667	0,762
CEFTAZIDIMA	0,99	0,974	0,498
GENTAMICINA	0,832	0,582	0,269
AMICACINA	0,908	0,599	0,527
FOSFOMICINA	0,829	0,791	0,875
TAZOBACTAN	0,683	0,596	0,189
AZTREONAM	0,225	0,284	0,688
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

Este Antiséptico no muestra casos significativos.

## b)SAM

Tabla 53.

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			SULFAMTXZ.TRIME			CEFALOTINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	3,8	1,6	100%	3,7	1,5	100%
		R	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Enterobacterias	S	5,1	1	49%	5,3	0,6	25%
		R	5	1,2	51%	4,9	1,3	75%
	BNF	S	5	0,8	24%	—	—	—
		R	4,9	1,4	76%	4,9	1,2	100%
	Total	S	4,7	1,3	49%	4,3	1,5	21%
		R	4,9	1,3	51%	4,9	1,2	79%

ND: No determinable: N &lt; 6; SULFAMTXZ.TRIME- sulfametoxazol trimetoprim

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			LEVOFLOXACINA			IMIPENEM		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,1	1	83%	5,1	1	100%
		R	4,5	1,6	17%	ND	ND	ND
	BNF	S	5	1,2	76%	5,2	1,3	44%
		R	4,9	1,2	24%	5	1,1	56%
	Total	S	5	1	80%	5,1	1,1	78%
		R	4,7	1,4	20%	5	1,2	22%

ND: No determinable: N &lt; 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			TOBRAMICINA			CEFTAZIDIMA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5	1,1	61%	5	1,1	87%
		R	5	1,1	39%	4,9	1,2	13%
	BNF	S	5	1,4	52%	5	1,2	70%
		R	4,8	1,1	48%	4,9	1,4	30%
	Total	S	5	1,2	58%	5	1,1	80%
		R	4,9	1,1	42%	4,9	1,3	20%

ND: No determinable: N < 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			GENTAMICINA			AMICACINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5,2	1	60%	5	1,2	78%
		R	5	1,2	40%	4,9	1,1	22%
	BNF	S	4,8	1,4	55%	5,3	1	68%
		R	5,1	1	45%	4,6	1,3	32%
	Total	S	5	1,1	58%	5,1	1,1	74%
		R	5	1,1	42%	4,8	1,2	26%

ND: No determinable: N < 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			FOSFOMICINA			TAZOBACTAN		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	—	—	—	—	—	—
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	4,8	1,3	100%	5,1	1,1	88%
		R	ND	ND	ND	5,5	0,5	12%
	BNF	S	5	1,2	73%	4,9	1,3	50%
		R	5,1	0,7	27%	5,1	1,1	50%
	Total	S	4,9	1,2	84%	5	1,1	74%
		R	5,1	0,5	16%	5,2	0,9	26%

ND: No determinable: N < 6

Antiséptico	Microorganismos		A N T I B I O T I C O S					
			AZTREONAM			TEICOPLANINA		
			X	DT	% parcial	X	DT	% parcial
SAM	Cocos	S	—	—	—	3,7	1,5	100%
		R	—	—	—	—	—	—
	Enterobacterias	S	5	1,1	71%	—	—	—
		R	4,9	1,1	29%	—	—	—
	BNF	S	4	1,1	37%	—	—	—
		R	5,4	1	63%	—	—	—
	Total	S	4,8	1,2	59%	3,7	1,5	100%
		R	5,2	1	41%	—	—	—

ND: No determinable: N < 6

Tabla 54.

ANTISÉPTICO: SAM			
Ab	p Ab	p Microorg	p Interacción
SULFAMTXZ.TRIME	0,724	0,101	0,958
CEFALOTINA	0,639	0,112	0,308
LEVOFLOXACINA	0,311	0,781	0,392
IMIPENEM	0,147	0,227	0,322
TOBRAMICINA	0,621	0,836	0,802
CEFTAZIDIMA	0,76	0,949	0,91
GENTAMICINA	0,777	0,657	0,35
AMICACINA	0,159	0,775	0,384
FOSFOMICINA	0,571	0,92	0,852
TAZOBACTAN	0,326	0,387	0,726
AZTREONAM	0,025	0,265	0,008
TEICOPLANINA	*		

\* No determinable (no existe suficiente tamaño de muestra)

SAM tan solo refleja un caso significativo que muestra una asociación con el Aztreonam en contra de nuestra teoría inicial, puesto que los microorganismos resistentes presentan mayor efecto bactericida.



Por tanto, resumiendo ambos antisépticos, tendríamos lo siguiente:

Tabla 55.

ANTISÉPTICO/ ANTIBIOTICO	SXT	CF	LEVO	IPM	NN	CAZ	GM	AN	FO	TZP	ATM	TEC
<b>STE.</b>												
<b>SAM</b>											R-	

SXT: Sulfametoxazol trimetoprim;CF: Cefalotina;LEVO: Levofloxacin;a;IPM: Imipenem  
;NN: Tobramicina;CAZ: Ceftazidima;GM: Gentamicina;AN: Amicacina  
;FO: Fosfomicina ;TZP: Tazobactan;ATM: Aztreonam;TEC: Teicoplanina  
CLORX:Clorhexidina; CLOR.BENZAL:Cloruro de benzalconio;POVI:Povidona yodada; STE:Sterilium.

R+: Significativo a favor de la teoría      R-: Significativo en contra de la teoría

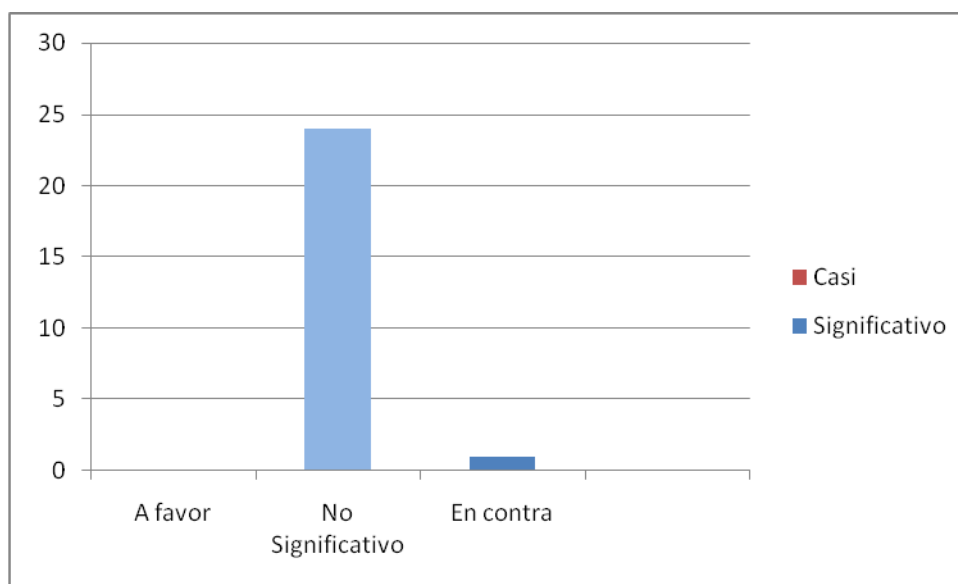
r+: casi significativo a favor de la teoría ( $p < 0.1$  pero  $> 0.05$ )<sup>84</sup>    r-: casi significativo en contra de la teoría

Por Antiséptico: Sterilium no aporta datos significativos o casi significativos, y SAM tan solo muestra un caso remarcado, que es significativo y en contra de nuestra teoría.

Y por antibiótico, tan sólo el Aztreonam influye en el efecto bactericida de antisepticos en base alcohólica, una vez controlado el efecto del microorganismo los microorganismos a Antisépticos de base alcohólica.

**Gráfica 3.**      **Significativo**      **Casi**

<b>A favor</b>	0	0
<b>No</b>	24	
<b>Significativo</b>		
<b>En contra</b>	1	0



### **Análisis multivariante:**

Todos ellos tienen un nivel de significación concorde a lo que esperábamos, pero la Regresión lineal múltiple entre efecto bactericida y antiséptico-microorganismo y resistencia antibiótica no obtiene un buen ajuste.

Realizamos por tanto una Regresión logística, hallando que el punto de corte es 5, ya que como en la parte anterior (a= desinfectantes) es el que mejor ajusta.

La variable dependiente es la reducción  $\log_{10} <5/ \geq 5$ , tomando el valor 1 si es  $<5$  y 0 si es  $\geq 5$

$P/1-P = 0,51 - 6,25 \cdot \text{microorganismo (agrupados en 3)} - 0,87 \cdot \text{Aminoglucósidos} - 1,2(\text{Betalactámicos}) + 3,23 \cdot \text{antiséptico}.$

Tiene un buen ajuste: clasifica correctamente al 71% de la muestra. Además el coeficiente de Hosmer Lemeshow refleja que no es significativo (indica que los datos no difieren significativamente del modelo de regresión obtenido)

En esta ecuación la menor resistencia del microorganismo a los antisépticos depende del tipo de microorganismo (cocos, es decir, GRAM +) de la resistencia a Aminoglucósidos y Betalactámicos, y del tipo de antiséptico utilizado.

En definitiva, la resistencia a antibióticos no se asocia a la menor susceptibilidad, sino a la mayor, tras controlar por todas las variables posibles, lo que va en contra de lo esperado.

Si en lugar de los antibióticos agrupados, lo hiciésemos separados, nos quedaría:

$P/1-P = 0,45 + 0,05 \cdot \text{antiséptico} + 2,8 \cdot \text{Sulfametoxazol trimetoprim} - 1,92 \cdot \text{Ceftazidima} - 2,21 \cdot \text{Amicacina} - 1,85 \cdot \text{Fosfomicina}.$

En este caso, el microorganismo deja de ser significativo y no es incluido en la ecuación, con solo un antibiótico, el Sulfametoxazol trimetoprim, se asocia la sensibilidad antibiótica a una mayor susceptibilidad al antiséptico (como se esperaba) pero el resto van en sentido contrario a lo esperado.

Si realizamos una ecuación para cada uno de los antisépticos utilizados, en lugar de tenerlos agrupados en la variable “antiséptico” tenemos las siguientes ecuaciones:

Sterilium:

H-L: 0,79 (adecuado ajuste. NS)

El punto de corte= antes ( $<5$  como 1/ $\geq 5$  como 0)

$P/1-P = 0,26 + 0,56 (\text{Aminoglucósidos}) + 0,96 (\text{Cefalosporinas})$

Clasifica correctamente al 74% de la muestra.

La menor resistencia al antiséptico se asocia a una resistencia a los Aminoglucósidos, con  $OR = 0,17 (0,50 - 0,05)$  y a Cefalosporinas (no a otros Betalactámicos), con  $OR = 0,36 (1,11 - 0,11)$ .

Así pues, sigue yendo en contra de nuestra teoría inicial, aunque el último OR tiene el límite superior por encima del 1.

SAM:

H-L: 0,86. NS: correcto

El 68,5% de la muestra está bien clasificado.

$P/1-P = -0,35 + 1,13 (\text{Aminoglucosidos}) + 0,95 (\text{Betalactámicos})$

En este caso, la menor resistencia al antiséptico, depende de la resistencia a los Aminoglucosidos con  $OR = 0,41 (1,18 - 0,14)$  y de la resistencia a los Betalactámicos en conjunto (no solo a Cefalosporinas como anteriormente) con  $OR = 0,35 (0,96 - 0,13)$ . También va en contra de la teoría inicial.

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha, se han encontrado diversas descripciones de microorganismos con resistencia antibiótica y menor sensibilidad a ciertos desinfectantes, estudiando su base genética, etc. Pero estos hechos, ¿son puntuales o representan una tendencia poblacional? Para responder a esto, hemos estudiado un gran número de microorganismos, recién aislados de las UVIs del Hospital La Paz, para maximizar las posibilidades de que sean resistentes a antibióticos y hemos estudiado su susceptibilidad a los desinfectantes, tanto desde el punto de vista bacteriostático como bactericida.

Sobre las resistencias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes, adquiridas por las bacterias según el autor al que se cite podemos encontrar varias hipótesis:

Chopra <sup>85</sup> evalúa el papel de los plásmidos en la resistencia codificada (o incremento en la tolerancia) a los antisépticos y desinfectantes y concluye que aparte de ciertos ejemplos específicos como algunos metales, los plásmidos no son los responsables de los altos niveles de resistencia a antisépticos o desinfectantes de ciertas especies o cepas. Sin embargo, algunos autores evidencian la relación entre la presencia de plásmidos en bacterias con el aumento de la tolerancia a Clorhexidina, Amonios cuaternarios, Triclosán, así como a Diamidinas. Cookson <sup>86</sup> descubre un plásmido encargado de conferir resistencia a la Gentamicina y una menor susceptibilidad frente a la Clorhexidina.

Por el contrario, nosotros hemos hallado que existe un aumento de la susceptibilidad a los amonios cuaternarios, relacionada con la resistencia a los antibióticos con mecanismos de acción muy diferentes (Tobramicina, Ceftacídima y Aztreonam).

Sutton y Jacoby <sup>87</sup> agregan a nuestros hallazgos que la transformación del plásmido RP1, que codifica resistencia a Carbenicilina, Tetraciclina, Neomicina y Kanamicina, en *E. coli* o *P. aeruginosa*, no aumentó la sensibilidad de estas bacterias a los antisépticos y desinfectantes. Estas condiciones las encontramos en 83 de los 96 posibles casos de nuestro experimento sobre el efecto bacteriostático, y es aún más acusado en los experimentos sobre efectos bactericidas.

Altos niveles de tolerancia a Clorhexidina y Amonios cuaternarios, pueden ser intrínsecos o se pueden generar por mutaciones. Se ha propuesto que el uso intensivo de estos agentes catiónicos podría ser responsable por la selección de cepas resistentes a antibióticos, desinfectantes y antisépticos; sin embargo existe poca evidencia que apoye esta conclusión. <sup>28, 88</sup> Además, otros estudios muestran que el plásmido R124 altera la proteína de la membrana externa OmpF en *E. coli* o los genes *qac* de *S. aureus* y concluyen que las células que contienen este plásmido son más resistentes a Amonios cuaternarios (cetrimida), Clorhexidina y otros agentes.<sup>89, 90</sup>

También se baraja la participación de las bombas de eflujo en la adquisición de esta resistencia. La activación de estas bombas es mediada por plásmidos y es un importante mecanismo de resistencia a antibióticos, metales, desinfectantes y antisépticos catiónicos.<sup>28, 89</sup>

Martin <sup>91</sup> en 1969 aseguró haber encontrado en las cepas de *Proteus* un gen que le confería poca susceptibilidad frente a la Clorhexidina y a los Amonios cuaternarios, pero en nuestro estudio, observamos justo lo contrario: las cepas de *Proteus* son muy sensibles a estos desinfectantes, así como a los antibióticos.

Según Sutton <sup>87</sup>, las concentraciones subinhibitorias de antibióticos pueden causar cambios sutiles en la estructura externa de la bacteria. Esto sucede en la clínica si se espera más tiempo del necesario entre dos dosis del mismo antibiótico, por lo que quizás alguna de nuestras cepas utilizadas presente estas condiciones en relación a los desinfectantes o antisépticos.

En el estudio bivariante sobre el efecto bacteriostático hemos hallado una relación entre la disminución de la susceptibilidad a la Clorhexidina y la resistencia a Cefalotina. No hemos investigado si esto se debe a la presencia de plásmidos u otra causa de resistencia, pero, probablemente es una asociación espúrea ya que esto no se comprobó en el multivariante de las diluciones, ni tampoco en el del efecto bactericida.

Lo que sí que podemos apreciar es una diferencia notable entre la susceptibilidad intrínseca de las bacterias GRAM positivas y GRAM negativas: las bacterias GRAM negativas por lo general, son más resistentes a los antisépticos y desinfectantes que las GRAM positivas: <sup>88</sup>

-Sobre las bacterias GRAM positivas, Russell <sup>88</sup> en su estudio en 1995 argumenta que una modificación del espesor y grado de entrecruzamiento de los peptidoglicanos, puede hacer variar la sensibilidad a los biocidas.

-Sobre las bacterias GRAM negativas, Cristina E. Cabrera <sup>28</sup> afirma que si se repite la exposición a este desinfectante en periodos de semanas o meses, se puede aislar GRAM negativas con una menor sensibilidad a antibióticos (Gentamicina, Colistina, Ampicilina, Kanamicina, Sulfametoxazol trimetoprim, Tetraciclina, Nitrofuracina y Sulfafurazol) y al antiséptico. En trabajos anteriores de nuestro equipo <sup>92, 93</sup> comprobamos por ejemplo que tras el uso masivo de Clorhexidina en crema de

quemados, durante dos años, solo se modificó la CMI de los microorganismos aislados en estos enfermos en una dilución, lo que implica un mantenimiento de la susceptibilidad al antiséptico a pesar de su utilización masiva.

Esta resistencia de la que habla Cristina E Cabrera, tampoco aparece en los mismos casos con Glutaraldehído estudiados en esta tesis. Russell <sup>88</sup> asegura que esta resistencia sería temporal y que podría perderse si la bacteria en cuestión creciera en un medio libre de desinfectantes.

En relación al caso del Glutaraldehído expuesto anteriormente por C.E. Cabrera <sup>28</sup>, podemos encontrar información en el artículo de Herruzo-Cabrera <sup>94</sup> en el 2004, en el cual estudia cepas de *Pseudomonas* con baja sensibilidad a Orthophthalaldehído (OPA) y se asocia a la resistencia a dos o más antibióticos, pero esta menor sensibilidad al OPA se ve mermada al realizar varios pases de estos microorganismos, envejeciéndolos. Tras esto, las cepas presentaron una mayor susceptibilidad al desinfectante OPA, permaneciendo muy similares las resistencias a los antibióticos. Esto lo hemos corroborado con otros productos diferentes del OPA y diversos microorganismos diferentes de *P. aeruginosa*.

Además, hemos hallado que los microorganismos se comportan de una forma similar independientemente de sus resistencias antibióticas cuando se les enfrenta a los aldehídos, ya que sus efectos bacteriostático y bactericida son muy estables independientemente del microorganismo y su resistencia o sensibilidad al antibiótico.



Cristina E. Cabrera <sup>28</sup> también habla acerca de las diferencias marcadas de CMI entre *S. aureus* y *E. coli* a los compuestos de Amonio cuaternario, Hexaclorofeno, Diamidinas y Triclosán, frente a la poca diferencia en la susceptibilidad a la Clorhexidina. En nuestros resultados, los Amonios cuaternarios utilizados (Cloruro de benzalconio, Barquat..) no presentan variabilidad entre las CMIs de *S. aureus* y *E. coli*. Y además, nuestros datos reflejan que estas cepas son muy susceptibles tanto a los Amonios como a la Clorhexidina, ya que tiene una CMI media de 0.02mg/ml para Clorhexidina, 0.06mg/ml para Barquat.

Russell <sup>88</sup> en 1995 compara la sensibilidad de GRAM positivas y GRAM negativas a los mismos desinfectantes y concluye observando que frente a la Clorhexidina, *S. aureus* y *E. coli* se comportan de forma pareja, pero *P. aeruginosa* muestra una susceptibilidad de 10 a 120 veces mayor. Frente a quinolonas *S. aureus* es mucho menos sensible (4 veces menos que *E. coli*, y 32 veces menos que *P. aeruginosa*).

Los *P. mirabilis* resistentes a Clorhexidina también lo eran al Sulfametoxazol trimetoprim, Ampicilina, Azlocilina, Carbapenem, Gentamicina y Tobramicina <sup>28</sup> . En nuestro estudio, no hemos hallado resistencias de este microorganismo a la Clorhexidina, y el caso con una CMI más baja (0.015mg/ml) no era sensible al Sulfametoxazol trimetoprim, Gentamicina y Tobramicina.

La *Pseudomonas aeruginosa* es más resistente a la mayoría de estos agentes, incluyendo la Clorhexidina <sup>28, 95</sup> y Amonios cuaternarios <sup>96</sup>. En nuestro estudio, al contrario, las cepas de *Pseudomonas* son más susceptibles a la Clorhexidina que al resto de desinfectantes (excepto con el Barquat, al que también presenta una alta susceptibilidad: 0.08 mg/ml).

Rusell <sup>97</sup> en 2002, apuntaba la posibilidad de un aumento en la resistencia cruzada entre antibióticos y desinfectantes. Tras nuestro estudio bacteriostático, podemos afirmar que esta relación es poco frecuente en la población de microorganismos ya que tan sólo han aparecido en 4 de los 96 posibles casos, dándose además, en más ocasiones (9), una relación contraria (microorganismos resistentes a antibióticos, eran más susceptibles a los desinfectantes). Esto se corrobora en los experimentos con los métodos bactericidas.

Según Bloomfield <sup>98</sup> también ha encontrado un aumento de la resistencia a la Clorhexidina en cepas resistentes a las quinolonas, al igual que nosotros, en el análisis bivariante, pero no podemos confirmarlo en los análisis multivariantes.

Levy <sup>99</sup> describe que *E coli* por medio de un mecanismo de “operon mar” que regula las proteínas de la membrana externa, se puede hallar una asociación entre la resistencia a Amonios cuaternarios y la resistencia a las quinolonas como la Levofloxacin <sup>100</sup>, pero nosotros no hemos encontrado ninguna bacteria de este tipo.

Al estudiar el efecto bactericida, tomando como punto de corte en modelos de limas de endodoncia, el referido por Herruzo y col <sup>83</sup> de 3,5 log<sub>10</sub>, podemos apreciar que existen algunas cepas que son resistentes a **más de un desinfectante** y **tienen resistencia antibiótica**. Citaremos los pocos casos encontrados en nuestro estudio:

-*P aeruginosa*, resistente a OPA y Povidona yodada, resistente a Imipenen, Tobramicina, Ceftacidima, Gentamicina, Aztreonam y Tazobactan

-*P aeruginosa*, resistente a Povidona yodada y clorhexidina, resistente a fosfomicina

-*Enterobacter cloacae*, resistente a Povidona yodada, Clorhexidina y Cloruro de Benzalconio, resistente Levofloxacin, Imipenen, Fosfomicina, Ceftacidima, Amicacina, Azteronan, Tazobactan

-*Enterobacter cloacae*, resistente a OPA y Povidona yodada, resistente a Levofloxacin, Imipenen, Gentamicina, Amicacina, Fosfomicina.

-*Enterobacter cloacae*, R a Povidona Iodada y Cloruro de Benzalconio, R a Imipenen, Tobramicina, Gentamicina, Amicacina, Fosfomicina

-*Serratia marcescens*, R a Povidona Iodada, Cloruro de Benzalconio y Clorhexidina, R a Levofloxacin, Sulfametoxazol-trimetoprim, Imipenen, Ceftacidima, Gentamicina, Amicacina, Aztreonam, Fosfomicina.

-*Serratia marcescens*, R a Povidona Iodada y Clorhexidina, R a Levofloxacin, Imipenen, Gentamicina, Amicacina, Aztreonam, Fosfomicina

-*E coli*, R a OPA y Povidona iodada, R a Sulfametoxazol-trimetoprim, Imipenen, Ceftacidima, Amicacina, Aztreonam, Tazobactan y Fosfomicina

-*Proteus mirabilis*, R a Povidona Iodada, Cloruro de benzalconio y Clorhexidina, y a Imipenen, Tobramicina, Aztreonam y Tazobactan

-*Proteus mirabilis*, R a Povidona Iodada y Clorhexidina, R a Imipenen, Amicacina y Tazobactan

Sin embargo estas cepas son solo casos anecdóticos, ya que al efectuar estudios bivariantes sobre ciertos antibiotipos de resistencia antibiótica que se dan más frecuentemente en la clínica, comprobamos que no conllevan la resistencia a más de un desinfectante, como se comprueba en la siguiente tabla:

Tabla 56.

		OPA	Povidona yodada	Clorhexidina	Cl.Benzalconio
<b>Antibiograma</b>	<b>n (%)</b>				
<b>Sensible a todos los Ab.</b>	5 (3,2%)	5,7±0,11	2,75±0,5	4,3±0,77	4,18±0,64
<b>R: Genta-Amica</b>	16(10,3%)	4,9±0,7	3±0,8	4,46±0,7	4,8±0,5
<b>R:Cefta-Amica</b>	15(9,7%)	4,9±0,7	3±1,1	4,4±0,6	4,7±0,4
<b>R:Cefta-Tazo</b>	50(32,2%)	5±0,6	3±0,9	4,3±0,6	4,6±0,6
<b>R:Genta-Tazo</b>	59(38,1%)	4,9±0,6	3±0,9	4,3±0,6	4,6±0,6
<b>R:Tazo-Aztr</b>	53(34,2%)	4,9±0,6	3±0,9	4,3±0,7	4,7±0,6
<b>R:Genta-Amica-Cefta</b>	10(6,4%)	4,8±0,8	3,1±1,1	4,1±0,6	4,8±0,4
<b>R:Genta-Amica-Tazo</b>	10(6,4%)	4,6±1	3,5±1,1	4±0,68	4,9±0,4
<b>R:Genta-Amica-Aztr</b>	12(7,7%)	4,7±0,9	3,2±1,2	4±0,8	4,8±0,4
<b>R:Cefta-Aztr-Tazo</b>	45(29%)	4,9±0,6	3±0,9	4,3±0,6	4,6±0,6
<b>R:Genta-Amica-Cefta-Aztr-Tazo</b>	8(5,1%)	4,8±0,9	3,3±1,1	4±0,7	4,8±0,4
<b>R:Fosf-Amica</b>	10(6,4%)	4,54±1	3±1,1	4,23±0,61	4,75±0,5
<b>R:Fosf±antibióticos</b>	14(9%)	4,76±0,69	3,1±1,1	4,24±0,44	4,46±0,74

Genta=Gentamicina; Amica=Amicacina; Cefta=Ceftazidima; Tazo=Tazobactam; Aztr=Aztreonam; Fosf=Fosfomicina; To=Tobramicina.

Como podemos comprobar, existe una escasa diferencia en el efecto bactericida entre los distintos desinfectantes, para antibiotipos muy diferentes. Por ejemplo, al comprobar el efecto bactericida del OPA podemos observar que sigue una media de 5 independientemente del antibiotipo que presente, al igual que ocurre con el Cloruro de benzalconio y la Clorhexidina. Quizá lo único de esta tabla que habla a favor de una posible asociación entre sensibilidad a desinfectantes y antibióticos sea el efecto bactericida de OPA frente a cepas ATCC ya que estas son también muy sensibles a los antibióticos y como se ve, difieren significativamente (mas de 0,6 log10) del resto de las bacterias con antibiotipos más resistentes.

La Povidona yodada es la que presenta unas menores reducciones logarítmicas comparado con las pertenecientes a los demás desinfectantes, aunque muy semejantes dentro de este grupo, ya hablemos de los microorganismos sensibles a todos los antibióticos, o de los resistentes a los antibióticos.

A modo de tabla resumen del efecto bactericida en relación a la resistencia antibiótica obtenemos la Tabla 45, la cual encontrábamos en los resultados hallados con el modelo instrumental.

En ella, los datos mostrados son el resultado de hacer una Regresión Lineal Múltiple. En negrita se destacan los coeficientes de la ecuación y en letra normal, los OR significativos y sus límites de confianza del 95%.

Como casos a favor de nuestra teoría tenemos los OR con signo positivo. En contra, los que tienen signo negativo.

Tabla 45.

Ab	Desinfectante			
	OPA	Povidona Yodada	Clorhexidina	Cl.Benzalconio
<b>SULFAMETX.TRIM.</b>	<b>+0,62</b> 1,86 (0,89-3,87)	-----	<b>+1,26</b> 3,54 (1,22-10,3)	-----
<b>TOBRAMICINA</b>	-0,78 0,45 (0,23-0,89)	-----	-----	-----
<b>CEFTAZIDIMA</b>	-0,58 0,56 (0,28-1,1)	-----	-----	-0,88 0,41 (0,22-0,77)
<b>FOSFOMICINA</b>	-0,79 0,45 (0,23-0,91)	-----	-1,14 0,32 (0,12-0,84)	-----
<b>TAZOBACTAN</b>	-----	+18,5 (no valorable)	-1,22 0,3 (0,13-0,67)	-----
<b>LEVOFLOXACINA</b>	-----	-----	-1,01 0,36 (0,14-0,92)	-----

De esto deducimos que de 10 casos, 3 son a favor y 7 en contra de nuestra teoría inicial, y por tanto presentan una mayor susceptibilidad a los desinfectantes, o lo que es lo mismo, la mayoría de las resistencias a antibióticos actúan como factores de protección a la resistencia a los desinfectante.

Si realizamos un estudio multivariante con Regresión Logística Múltiple el resultado es similar, no existe asociación estadística significativa entre bacterias resistentes a desinfectantes y antibióticos.

Para terminar, Russell <sup>101, 102</sup>, en los años 1999 y 2000 llega a la misma conclusión que nosotros con este trabajo: **en general no está relacionada la resistencia a los antibióticos con la resistencia a los desinfectantes.**

A efectos prácticos, es mejor que no exista asociación entre resistencias antibióticas y resistencias a desinfectantes, ya que de haberlas, nos obligaría a reformar las técnicas de desinfección dependiendo del enfermo (UVI/no UVI) o de su distinta microbiota (resistente o no resistente) y a conocer esto de antemano para no fallar en el proceso desinfectante.

## CONCLUSIONES

### A)-EFECTO BACTERIOSTATICO-

1. La hipótesis inicial del trabajo era que en las bacterias se asociaba la resistencia a los antibióticos y desinfectantes, probablemente por mecanismos de acción compartidos por ambos biocidas. Sin embargo la mayoría de los datos apuntan en sentido contrario. Solo encontramos asociación significativa en el 4% de los casos (Sulfametoxazol-trimetoprim con Glutaraldehído y Sterillium, Clorhexidina con Cefalotina, así como en Sterillium con Fosfomicina). Pero en cambio, existen el 10% de asociaciones significativas entre resistencia a antibióticos y mayor susceptibilidad a los desinfectantes o antisépticos (Clorhexidina con Tobramicina, Barquat con Tobramicina, Ceftazidima y Aztreonam, Agua Oxigenada con Tobramicina y Aztreonam, Povidona yodada con Tobramicina y SAM con Ceftazidima, Aztreonam y Tazobactan).
2. Al hacer el análisis multivariante, la dilución estaba en función del tipo de desinfectante (o desinfectante) y de un único antibiótico, Aztreonam, pero en el sentido inverso a la hipótesis inicial, ya que el signo del Aztreonam era positivo, es decir, la resistencia al antibiótico se asociaba a un aumento en la de la dilución (mayor susceptibilidad a los desinfectantes).

## B)-EFECTO BACTERICIDA-

1. Al igual que nos ocurría con el efecto bacteriostático, al realizar el estudio del efecto bactericida, encontramos en desinfectantes de base no alcohólica que la mayoría de los datos no demuestran asociación significativa con la resistencia antibiotica, y de los significativos, el 10% son contrarios a nuestra teoría: (Clorhexidina con Levofloxacina, Sulfametoxazol trimetoprim y Fosfomicina; Cloruro de benzalconio con Sulfametoxazol trimetoprim y Fosfomicina) mientras que solo el 8% lo son a favor (Cloruro de benzalconio con Ceftazidima y Povidona yodada con Aztreonam, Ceftazidima y Tazobactan).

Con los desinfectantes de base alcohólica tan solo se refleja un caso significativo de los 24 posibles, que además es contrario a nuestra teoría (SAM con Aztreonam).

En total, un 8% de los casos la resistencia antibiótica se asocia a mayor sensibilidad a los desinfectantes o antisépticos, mientras que solo en el 5% de los casos la asociación es en sentido inverso, aunque en la mayoría de los casos (87%) la resistencia o susceptibilidad a ambos tipos de productos no está asociada. En el análisis multivariante observamos que la mayoría de las resistencias a los antibióticos o no intervienen en la menor susceptibilidad a los desinfectantes o antisépticos, o si lo hacen , actúan en sentido contrario a lo esperado (la resistencia antibiótica se asocia a mayor susceptibilidad a los otros biocidas)



2. En el estudio con cepas envejecidas concluimos que son más sensibles a los desinfectantes que las cepas recién aisladas, mientras que su antibiograma no varía. Esto remarca, una vez más, que no existe asociación en los mecanismos de acción de resistencia/susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos y a los desinfectantes. Por esta misma razón, en todo estudio de eficacia de antisépticos o desinfectantes debemos utilizar microorganismos recién aislados de pacientes, ya que de otro modo, obtendremos resultados excesivamente optimistas sobre dicha eficacia.

**Por tanto, a partir de nuestros estudios de los efectos bacteriostático y bactericida, realizados con gran numero de bacterias recién aisladas de enfermos o con cepas envejecidas en el laboratorio, se deduce que no existe una asociación significativa entre la resistencia antibiótica y la que se presenta a los desinfectantes o antisépticos, por lo que no debemos cambiar los criterios de desinfección o antisepsia establecidos aunque se estén aislando cepas resistentes a los antibióticos.**

## REFERENCIAS

- 1- R. Herruzo Cabrera, J. García Caballero y V. Dominguez Rojas. Esterilización y desinfección. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública 11ª Edición Ed. Elsevier Masson SL 2008 Barcelona, España. p 489-501.
- 2- Albert T. Sheldon, Jr. Antiseptic "resistance": real or perceived threat?. Clinical Infection Dis. 2005; 40: 1650-1656.
- 3- A.D.Russell .Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. Journal of hospital infection 1998; 43: s57-s68.
- 4- Simons C, Walsh SE, Maillard JY, Russell AD. A note: ortho-phthalaldehyde: proposed mechanism of action of a new antimicrobial agent. Lett. Appl. Microbiol. 2000; 31: 299-302.
- 5- Walsh SE, Maillard JY, Simons C, Russell AD. Studies on the mechanisms of the antibacterial action of ortho-phthalaldehyde. J. Appl. Microbiol. 1999; 87: 702-710.
- 6- Fraud S, Hann AC, Maillard J-Y, Russell AD. Effects of ortho-phthalaldehyde, glutaraldehyde and chlorhexidine diacetate on Mycobacterium chelonae and Mycobacterium abscessus strains with modified permeability. J. Antimicrob. Chemother. 2003 ;51: 575-584.
- 7- Scott EM, Gorman SP. Glutaraldehyde. In: Block SS, ed. Disinfection, sterilization, and preservation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 361-81.
- 8- Scott EM, Gorman SP. Glutaraldehyde. In: Block SS, ed. Disinfection, Sterilization, and Preservation. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991; p 596-616

- 9- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 147-179.
- 10- Cabrera-Martinez RM, Setlow B, Setlow P. Studies on the mechanisms of the sporicidal action of ortho-phthalaldehyde. *J. Appl. Microbiol.* 2002; 92: 675-680.
- 11- Dychdala GR. Chlorine and chlorine compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 135-157.
- 12- Rutala WA, Weber DJ. Principles of disinfecting patient-care items. In: Rutala WA, ed. *Disinfection, sterilization, and antisepsis in healthcare*. Champlain, New York: Polyscience Publications, 1998; p 133-49.
- 13- Luebbert P. Home care. In: Pfeiffer JA, ed. *APIC text of infection control and epidemiology*. Vol. 1. Washington: Association for Professionals in Infection control and epidemiology, 2000; p 44-47.
- 14- Parnes CA. Efficacy of sodium hypochlorite bleach and "alternative" products in preventing transfer of bacteria to and from inanimate surfaces. *Environ. Health* 1997; 59: 14-20.
- 15- Karapinar M, Gonul SA. Effects of sodium bicarbonate, vinegar, acetic and citric acids on growth and survival of *Yersinia enterocolitica*. *Int. J. Food Microbiol.* 1992; 16: 343-347.
- 16- Sykes G. The influence of germicides on the dehydrogenases of *Bact. coli*. Part I. The succinic acid dehydrogenase of *Bact. coli*. *J. Hyg. (Camb)* 1939; 39: 463-469.
- 17- Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, Larson EL. Alcohols. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 229-254.
- 18- Morton HE. Alcohols. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983; p 225-239.
- 19- Prindle RF. Phenolic compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983; p 197-224.
- 20- Merianos JJ. Surface-active agents. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 283-320.
- 21- Ida k. Hegna An Examination of the Effect of Three Phenolic Disinfectants on *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Applied Bacteriology* 1977; 43: 183-187.

- 22- Petrocci AN. Surface active agents: quaternary ammonium compounds. In: Block SS, ed. Disinfection, sterilization, and preservation. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983; p 309-29.
- 23- Rutala WA & co. Draft guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities and the healthcare infection control advisory committee. Published in the Federal Register on 2008; p 33-38.
- 24- Rutala WA & co. Draft guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities and the healthcare infection control advisory committee. Published in the Federal Register on 2008; p 28-29.
- 25- Wullt M, Odenholt I, Walder M. Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24: 765-768.
- 26- Russell AD. Biocide usage and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3:794-803.
- 27- Rutala WA & co. Draft guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities and the healthcare infection control advisory committee. Published in the Federal Register on April 30, 2002; 30-32.
- 28- Cristina Eugenia Cabrera, Rommel Fabián Gómez, Andrés Edmundo Zúñiga. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colombia Médica* 2007; 38: 149-158.
- 29- Sheldon. Antimicrobial resistance: topical antiseptics in healthcare. *Clinical Laboratory Science: J. Amer. Soc. Med. Tech.* 2005; 18: 181-187.
- 30- Venkitanarayanan KS, Ezeike GO, Hung YC, Doyle MP. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 and *Listeria monocytogenes* on plastic kitchen cutting boards by electrolyzed oxidizing water. *J. Food Prot.* 1999; 62: 857-860.
- 31- Todd P. Primm, Christie A. Lucero, Joseph O. Falkinham III . Health Impacts of Environmental Mycobacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2004; p 98-100.
- 32- Rutala. Sporicidal activity of chemical sterilants used in hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 1993; 14 : 713.
- 33- Rossouw FT, Rowbury RJ. Effects of the resistance plasmid R124 on the level of the OmpF outer membrane protein and on the response of *Escherichia coli* to environmental agents. *J Appl Bacteriol* 1984; 56: 63-79.

- 34- Taormina PJ, Beuchat LR. Behavior of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 on alfalfa sprouts during the sprouting process as influenced by treatments with various chemicals. *J. Food Prot.* 1999; 62: 850-856.
- 35- Taormina PJ, Beuchat LR. Comparison of chemical treatments to eliminate enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 on alfalfa seeds. *J. Food Prot.* 1999; 62: 318-324.
- 36- Hughes CE, Gebhard RL, Peterson LR, Gerding DN. Efficacy of routine fiberoptic endoscope cleaning and disinfection for killing *Clostridium difficile*. *Gastrointest. Endosc.* 1986; 32: 7-9.
- 37- Dyas A, Das BC. The activity of glutaraldehyde against *Clostridium difficile*. *J. Hosp. Infect.* 1985; 6: 41-45.
- 38- Wullt M, Odenholt I, Walder M. Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 765-768.
- 39- Block C. The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. *J. Hosp. Infect.* 2004; 57: 144-148.
- 40- Pescott LM, Harley JP, Klein DA. *Microbiología* 5ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2004.
- 41- <http://www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/general.php>
- 42- L.M Botana, F. Landoni y T. Martín-Jiménez. Antimicrobianos que actúan en la pared bacteriana. En : *Farmacología y Terapéutica Veterinaria* Ed. Mc Graw-hill/interamericana de España, S.A.U. 2002 Madrid, España. p 455-467.
- 43- L.M Botana, F. Landoni y T. Martín-Jiménez. Antimicrobianos que inhiben la función de los ácidos nucleicos. En : *Farmacología y Terapéutica Veterinaria* Ed. Mc Graw-hill/interamericana de España, S.A.U. 2002 Madrid, España. p 484-487.
- 44- Mouton Y, Leroy O. Ofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 1991; 1: 57-74.
- 45- Smith JT, Lewin S. Química y mecanismos de acción de los antibacterianos quinolonas. En: *Las quinolonas*. Andriole VI de. San Diego: Academic, 1989: p 25-89.
- 46- New CH. Quinolonas: nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. *Clin Med Norteam* 1987; 71: 663-667
- 47- Hooper DC, Wolfson JS. Mechanismo of action and resistance to ciprofloxacin. *Am J Med* 1987; 82(Suppl 4 A): 12-20

- 48- Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of quinolone resistance: Europe and North and South America. *Drug* 1995; 49(Suppl 2): 36-42
- 49- Hooper DC, Wolfson JS. Fluorquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 384-94.
- 50- Saissy CJ. Mecanismos de la resistencia de la bas niveaux aux quinolones chez les bacilles á Gram-negatif et conséquences thérapeutiques possibles. *Lettre infectiol* 1994; 9(5): 143-146
- 51- Acan JF, O'Brien TE, Godstein FW. The epidemiology of bacterial resistance to quinolones. *Drug* 1993; 45(Suppl 3):8-24
- 52- Bryskien A. Fluorquinolones: mechanisms of action and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3: 151-184
- 53- Lee BI, Padula AM, Kembrough RC. Infections complications with respiratory pathogens despite ciprofloxacin therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 520-521.
- 54- L.M Botana,F. Landoni y T.Martín-Jiménez. Sulfamidas y dipaminopiridinas. En : *Farmacología y Terapéutica Veterinaria* Ed. Mc Graw-hill/interamericana de España, S.A.U. 2002 Madrid, España. p 448 y 452.
- 55- L.M Botana,F. Landoni y T.Martín-Jiménez. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas. En : *Farmacología y Terapéutica Veterinaria* Ed. Mc Graw-hill/interamericana de España, S.A.U. 2002 Madrid, España. p 472-473.
- 56- Julio Chirinos Pacheco. Los Mecanismos de la Resistencia Microbiana. *La revista médica del C.I.E.M.* Diciembre 1996; 1: 8-10.
- 57- Bryan, L. E. General mechanisms of resistance to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1988; 22(Suppl. A):1-15.
- 58- I. I. Y. Ho, C. Y. Chan, and A. F. B. Cheng. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. January 2000; 44: 39-42.
- 59- Virginie Mick , María José Rebollo , Ainhoa Lucía, María Jesús García, Carlos Martín and José Antonio Aínsa. Transcriptional analysis of and resistance level conferred by the aminoglycoside acetyltransferase gene AAC (2')-Id from *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61 :39-45
- 60- Barbee SL, Weber DJ, Sobsey MD, Rutala WA. Inactivation of *Cryptosporidium parvum* oocyst infectivity by disinfection and sterilization processes. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 49: 605-611.

- 61- Fayer R, Graczyk TK, Cranfield MR, Trout JM. Gaseous disinfection of *Cryptosporidium parvum* oocysts. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62: 3908-3909.
- 62- Cookson BD, Bolton MC, Platt JH. Chlorhexidine resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or just an elevated MIC? An in vitro and in vivo assessment. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1997-2003.
- 63- Herruzo-Cabrera R, Vizcaíno-Alcaide MJ, Fernandez-Aceñero MJ. The influence of laboratory adaptation on test strains, such as *Pseudomonas aeruginosa*, in the evaluation of the antimicrobial efficacy of ortho-phthalaldehyde. *J Hosp Infect* 2004; 57: 217-222.
- 64- Rutala WA, Weber DJ. Reprocessing endoscopes: United States perspective. *J Hosp Infect* 2004; 56 (Suppl): S 27- S 39.
- 65- Alfa M, Sitter DL. In-hospital evaluation of orthophthalaldehyde as a high level disinfectant for flexible endoscopes. *J Hosp Infect* 1994; 26: 15-26.
- 66- Moken MC, McMurry LM, Levy SB. Selection of multiple-antibiotic-resistant (mar) mutants of *Escherichia coli* by using the disinfectant pine oil: roles of the mar and acrAB loci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 2770-2772.
- 67- Rutala WA, Weber DJ. Surface disinfection: should we do it? *J. Hosp. Infect.* 2001; 48 (supplement A):S64-S68
- 68- D.J. Stickler. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement* 2002; 92: 163S-170S.
- 69- McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 1998; 394: 531-532.
- 70- Scott E, Bloomfield SF, Barlow CG. An investigation of microbial contamination in the home. *J. Hyg. (Lond).* 1982; 89: 279-293.
- 71- Rusin P, Orosz-Coughlin P, Gerba C. Reduction of faecal coliform, coliform and heterotrophic plate count bacteria in the household kitchen and bathroom by disinfection with hypochlorite cleaners. *J. Appl. Microbiol.* 1998; 85: 819-828.
- 72- Gilbert P, McBain AJ. Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Reviews* 2003; 16: 189-208.
- 73- Bueumer R, Bloomfield SF, Exner M, Fara G, Scott EA. The need for a home hygiene policy and guidelines on home hygiene. *Ann. Ig.* 1999; 11: 11-26.

- 74- JY Maillard. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern?. *Journal of Hosp Infect* 2007; 65 (S2): 60-72.
- 75- International Scientific Forum on Home Hygiene. [www.ifh-homehygiene.org](http://www.ifh-homehygiene.org).
- 76- Levy SB. Antibiotic and antiseptic resistance: impact on public health. *Pediatr Infect Dis. J* 2000; 52: 227-233.
- 77- Russell AD, Russell NJ. Biocides: activity, action and resistance. In: Hunter PA, Darby GK, Russell NJ, eds. *Fifty years of antimicrobials: past perspectives and future trends*. England: Cambridge University Press, 1995; p 327-365.
- 78- Russell AD. Plasmids and bacterial resistance to biocides. *J. Appl. Microbiol.* 1997; 83: 155-165.
- 79- Russell AD. Principles of antimicrobial activity and resistance. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p 31-55.
- 80- Gerba CP, Rusin P. Relationship between the use of antiseptics/disinfectants and the development of antimicrobial resistance. In: Rutala WA, ed. *Disinfection, sterilization and antisepsis: principles and practices in healthcare facilities*. Washington, DC: Association for Professional in Infection Control and Epidemiology, 2001: p 187-194.
- 81- Elizabeth A. Syverson. Reduction of Hand Bacteria: A comparative study among common antiseptics. *Saint Martin's University Biology Journal*. 2006; 1: 75-84.
- 82- R. Herruzo, M. J. Vizcaíno, I. Herruzo and J. J. de la Cruz. Can the antibiotic resistance of a microorganism predict decreased bactericidal efficacy of disinfectants? Application to OPA and other products. 2009; 28: 539-541.
- 83- Herruzo Cabrera R., Vizcaino Alcaide M.J., Mayer F. and Rey Calero J. A new in vitro model to test the effectiveness of topical antimicrobial agents. Use of an artificial infected eschar. *Burns* 1992; 18: 35-38.
- 84- K.J. Rothman and S. Greenland. *En: Modern Epidemiology*. 2nd edition. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1998.
- 85- A.P. Fraiese. Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement* 2002; 92: 158S-162S.



- 86- BD Cookson, MC. Bolton & JH Platt. Chlorhexidine resistance in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* or just an elevated MIC? *Antimicrob.Agents Chemother* 1991; 35:1997-2002.
- 87- Sutton L, Jacoby GA. Plasmid-determined resistance to hexachlorophene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 634-636.
- 88- AD Russell. Mechanisms of bacterial resistance to biocides. *International Biodeterioration & Biodegradation* 1995; 36: 247-265
- 89- Pedro Fernandes, Bruno Sommer Ferreira, Joaquim Manuel Sampaio Cabral. Solvent tolerance in bacteria: role of efflux pumps and cross-resistance with antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22 :221-216.
- 90- Gerald MC Donnell & AD Russell. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews*, 1999; 12:147-179.
- 91- TDM Martin. Sensibility of the genus *Preoteus* to chlorhexidine. *J.Med. Microbiol* 1969; 2: 101-108.
- 92- Herruzo Cabrera R, Garcia Caballero J, Martinez Ratero S, Lenguas Portero F, Garcia Torres V y Rey Calero J. Seguimiento de la incidencia de infección de quemaduras, durante seis años, en Zona Critica de una Unidad de Quemados. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*.1994; 20:23-28.
- 93- Herruzo-Cabrera R, Garcia-Torres V, Gomez-Bajo G. Intensive decolonization effect on the microbial flora of burn patients admitted at the burn intensive care unit. *Annales of burns and fire disasters* 1997; 10: 146-151.
- 94- R. Herruzo-Cabrera, MJ Vizcaíno-Alcaide,MJ.Fernandez-Aceñero. The influence of laboratory adaptation on test strains, such as *Pseudomonas aeruginosa*, in the evaluation of the antimicrobial efficacy of ortho-phthalaldehyde. *Journal of Hospital Infection* 2004; 57: 217-222.
- 95- U.Tattawasart, J-Y Maillard, JR Furr and AD Russell. Development of resistance to chlorhexidine diacetate and cetylpyridinium chloride in *Pseudomonas stutzeri* and changes in antibiotic susceptibility. *Journal of Hospital Infection* 1999; 42: 219-229
- 96- AD Russell & GW Gould. Resistance of enterobacteriace to preservatives and disinfectants. *Journal of applied bacteriology symposium supplement* 1988; 167S-195S.
- 97- A.D. Russell. Antibiotic and biocide resistance in bacteria: introduction. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement* 2002; 92: 1S-3S.

- 98- Bloomfield. Significance of biocide usage and antimicrobial resistance in domiciliary environments. Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement 2002; 92: 144-157.
- 99- SB Levy. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement 2002; 92:65-71.
- 100- AD Russell. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement 2002; 92: 121S-135S.
- 101- AD Russell. Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. Journal of Hospital Infection 1999; 43 (suppl.): 57S-68S.
- 102- Russell. Do biocides select for antibiotics resistance?. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2002; 52: 227-233.

## RESUMEN

Con este trabajo pretendemos valorar la asociación entre resistencia antibiótica y menor susceptibilidad a los desinfectantes, de tal forma que al ver el antibiograma de un microorganismo se pueda indicar un incremento del tiempo o un cambio en el producto usado en la desinfección.

A priori aceptamos la idea de existencia de dicha asociación, ya que diversas investigaciones realizadas con métodos bacteriostáticos, confirman la existencia de casos que expresan dicha asociación, al enfrentar determinados productos a ciertos microorganismos. Pero en esta tesis, no sólo utilizaremos el efecto bacteriostático sino también el bactericida, y, además, realizaremos estas pruebas con un número mucho mayor de microorganismos que en otros estudios (159 para el primero; 164 para el segundo efecto tanto para el modelo instrumental como para el de envejecimiento de cepas y 109 para el modelo de antisepsia en piel), éstos serán recién aislados de enfermos comparándolas con cepas ATCC, que son las más comúnmente utilizadas en los laboratorios.

Los desinfectantes y antisépticos utilizados son: Glutaraldehído, Orthophthalaldehído (OPA), Clorhexidina, Barquat, Agua oxigenada, SAM (solución alcohólica con Clorhexidina), Sterilium (solución alcohólica con mecetronio) y Cloruro de Benzalconio.

Los microorganismos: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, y otras bacterias no fermentadoras (BNF) como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

Para obtener el efecto bacteriostático realizamos diluciones seriadas de los desinfectantes y antisépticos, de modo que obtuvimos las CMIs correspondientes a cada microorganismo y que, tanto por análisis bivariante como multivariante, revelaron que solo existía asociación significativa entre resistencia al antibiótico y menor susceptibilidad al desinfectante o antiséptico en el 4% de los casos mientras que el 10% mostraban una asociación significativa entre la resistencia al antibiótico y una mayor susceptibilidad al desinfectante o antiséptico (lo contrario a nuestra hipótesis de partida), y en el resto no había asociación.

Para obtener el efecto bactericida, realizamos tres tipos de pruebas que correspondían a dos tipos de modelos de desinfección (instrumental rugoso para evaluar desinfectantes , y piel o similar para estudiar antisépticos en base alcohólica) y , por ultimo, se estudió el efecto bactericida tras envejecimiento de bacterias en el laboratorio.

Con los dos modelos de desinfección observamos que el 8% de los casos mostraban que la resistencia a los antibióticos estaba asociada a un efecto bactericida menor (mayor sensibilidad), al contrario de lo que esperábamos; frente a un 5% que reflejaban una asociación entre resistencia al antibiótico y menor sensibilidad al desinfectante o antiséptico. El análisis multivariante mostró resultados en la misma línea, corroborando los obtenidos en el efecto bacteriostático.

Con el de envejecimiento de los microorganismos en el laboratorio concluimos que las cepas envejecidas (al igual que las cepas ATCC) son más sensibles a los desinfectantes que las cepas recién aisladas, mientras que su antibiograma no varía. Esto remarca, una vez más, que no existe asociación en los mecanismos de acción de resistencia/susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos y a los desinfectantes.

**Por tanto, se deduce que no existe una asociación significativa entre la resistencia antibiótica y la que se presenta a los desinfectantes o antisépticos, por lo que no debemos cambiar los criterios de desinfección o antisepsia establecidos aunque se estén aislando cepas resistentes a los antibióticos.**